

UNIVERZITA KARLOVA

3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA

DISERTAČNÍ PRÁCE

MUDR LÍVIA VEČEŘOVÁ, MBA

Praha, 2021



UNIVERZITA KARLOVA

3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA

**Optimalizace věkové hranice mamografického skríníngu
u žen, možnosti zlepšení prevence karcinomu prsu v ČR**

**The age limit of mammographic screening in women,
possibilities of improving the prevention of breast cancer
in the Czech Republic**

MUDR. LÍVIA VEČEŘOVÁ, MBA

Praha, 2021

NÁZEV DISERTAČNÍ PRÁCE: Optimalizace věkové hranice
mamografického skríníngu u žen,
možnosti zlepšení prevence karcinomu
prsů v ČR

AUTOR: MUDr Lívía Večeřová, MBA

PRACOVÍŠTĚ AUTORA: Mamocentrum,
Fakultní nemocnice Bulovka,
Budínova 67/2,
180 81 Praha 8 - Libeň

ŠKOLITEL: Doc. MUDr. Jolana Rambousková, CSc.

PRACOVÍŠTĚ ŠKOLITELE: Univerzita Karlova
3. lékařská fakulta
Katedra hygieny, epidemiologie a
preventivního lékařství
Ruská 87,
100 00 Praha 10

**OBOR POSTGRADUÁLNÍHO
DOKTORSKÉHO STUDIA
V BIOMEDICÍNĚ:** Preventivní medicína a epidemiologie

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem řádně uvedla a citovala všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 2021

Lívia Večeřová

DISERTANTKA

PODĚKOVÁNÍ

Jsem velmi ráda, že jsem měla možnost spolupracovat s odborníky Katedry hygieny, epidemiologie a preventivního lékařství. Období spolupráce pro mě bylo velmi obohacující po stránce odborné i lidské.

Největší poděkování patří mé školitelce doc. MUDr. Jolaně Rambouskové, CSc., která mi byla odbornou oporou, inspirací a trpělivou průvodkyní. Děkuji jí za cenné odborné rady, sdílení zkušeností, za četné náměty a připomínky.

Velmi děkuji také doc. MUDr. Alexandru Martinovi Čelkovi, CSc. a RNDr. Marku Petrášovi, Ph.D. za cenné odborné rady, mnohé náměty a postřehy a za podnětné odborné diskuse.

Děkuji vedení, odborným pracovníkům Mamodiagnostického centra Fakultní nemocnice Bulovka v Praze za dobrou spolupráci.

Děkuji RNDr. Marku Petrášovi, Ph.D. za statistické vyhodnocení výsledků a diskusi o výsledcích.

Identifikační záznam:

VEČEŘOVÁ, Livia. Optimalizace věkové hranice mamografického skríníngu u žen, možnosti zlepšení prevence karcinomu prsu v ČR.

(The age limit of mammographic screening in women, possibilities of improving the prevention of breast cancer in the Czech Republic)

Praha, 2021.

Počet stran 83, počet příloh 1. Disertační práce. Univerzita Karlova v Praze, 3. lékařská fakulta / Ústav hygieny 3. LF UK 2021. Doc. MUDr. Jolana Rambousková, CSc.

Klíčová slova: mamografické vyšetření, celoplošný skríníng, diagnostické vyšetření, skupina žen, riziko karcinomu prsu

Key words: Mammography; mass screening; diagnostic imaging; women's groups; breast cancer risk

Obsah

1. Vysvětlivky použitých zkratk	2
2. Úvod	4
3. Přehled o současném stavu problematiky prevence	9
3.1 Národní populační preventivní programy pro detekci karcinomu prsu	11
3.2 Preventivní program pro detekci karcinomu prsu v Evropě	13
3.3 Preventivní program pro detekci karcinomu prsu v USA	15
3.4 Preventivní program pro detekci karcinomu prsu v České republice	16
3.5 Preventivní programy pro detekci karcinomu prsu ve vybraných státech	25
3.6 Mezinárodní variabilita v zachytu stádií karcinomu prsu	29
4. Vlastní studie	30
4.1 Primární a sekundární veličiny	30
5. Metodika	32
5.1 Data management	32
5.2 Studijní data	32
5.3 Primární a sekundární cíl	35
5.4 Statistické metody a analýzy	36
5.5 Hodnocení kvality studie dle skóre NOS	38
6. Výsledky	39
6.1 Demografická charakteristika souboru	39
6.2 Pozitivní prediktivní nálezy	39
6.2.1 Míra incidence BI-RADS 4+ (primární cíl)	41
6.2.2 Míra incidence BI-RADS 4, 5, 0, 3 (primární cíl)	43
6.3 Proporce BI-RADS 4+ (sekundární cíl)	48
6.3.1 Proporce nálezů BI-RADS 4,5,0,3 (sekundární cíl)	50
7. Diskuse	54
8. Závěr	58
9. Souhrn	59
10. Summary	61
Seznam tabulek	74
Seznam grafů	74
Seznám obrázků	74
Přílohy	75

1. Vysvětlivky použitých zkratk

3. LF UK	3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy
aHR	adjustovaný poměr rizik
AMA-CZ	Asociace mamografistů v České republice
BI-RADS	Breast Imaging-Reporting and Data System
CI	interval spolehlivosti
DBT	Digital breast tomosynthesis
ECIS	European Cancer Information System
ePPF	rozšířená pozitivní prediktivní hodnota
EU	Evropská unie
EUREF	The European Network of Reference Centre's for Breast Cancer Skríning
EUROCARE-5	populační studie 5letého přežití onkologických pacientů
FFDM	Full field digital mammography
FNB	Fakultní nemocnice Bulovka, Bulovka University Hospital
GCO	Global Cancer Observatory
GDPR	General Data Protection Regulation
GLOBOCAN	Global cancer Observatory
IARC	The International Agency for Research on Cancer
IPVZ	Institut postgraduálního vzdělávání
IQR	interkvartilové rozpětí
IR	incidence
IRR	incidence rate ratio, tj. poměr incidencí
m	milisievert – jednotka dávkového ekvivalentu
MZ	Ministerstvo zdravotnictví
NOS	Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale
NOS	Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale
OR	odds ratio (poměr šancí)
OSN	Organizace spojených národů
PPF	pozitivní prediktivní hodnota
py	personyar (osobarok)
TABAR	Typologie prsní žlázy podle Tabára

TNM klasifikacetumor-node-metastasis klasifikace

ÚZIS.....Ústav zdravotnických informací a statistiky

WHOSvětová zdravotnická organizace

2. Úvod

Světová zdravotnická organizace (WHO) byla založena 7. dubna 1948 jako jedna ze specializovaných organizací v rámci Organizace spojených národů (OSN). Členové WHO jsou vlády jednotlivých států.

Podle WHO programu s názvem Zdraví pro všechny v 21. století, do kterého se přihlásila i Česká republika s názvem je zdraví charakterizováno jako „snížení úmrtnosti, nemocnosti a postižení v důsledku zjiitelných nemocí a poruch a nárůst pocítované úrovně zdraví“. Znamená to dosažení také úrovně zdraví, která by umožnila jedincům vést společensky a ekonomicky produktivní život. Program se zaměřuje na podporu a ochranu lidského zdraví během celého života a na snížení incidence hlavních nemocí a úrazů. Podle Ústavy WHO je právo na péči a zdraví jedním ze základních práv každého člověka. (World Health Organization, 2008).

Faktory, které působí na zdraví člověka označujeme jako determinanty zdraví. Patří sem příčiny a podmínky, které utváří a ovlivňují zdravotní stav jednotlivce a skupin lidí. Dědičné faktory označujeme jako vnitřní determinanty, které jedinec získává v rámci ontogenetického vývoje. Kvalita životního a pracovního prostředí, dostupnost a kvalita zdravotnických služeb, životní styl jednotlivců označujeme jako vnější determinanty, které mají vliv na zdraví člověka. Preventivní opatření a preventivní prohlídky vedou ke zkvalitnění a obvykle i k prodloužení života jednotlivce. Onkologická prevence je velmi důležité opatření, které při dodržování pravidelných preventivních intervalů vede k diagnostice přednádorových stavů nebo minimálních asymptomatických nádorů (Meyskens, 2015).

Rakovina je obecný historický název pro maligní nádory. První písemná zmínka o rakovině byla nalezena ve starověkých egyptských textech datovaných roku 1600 před naším letopočtem. Historie přisuzuje vytvoření slova karcinom Hippokratovi (460-370 let před naším letopočtem), který označoval nádory jako "karkinos", z řeckého slova rak. Lékař říše římské Galén žijící v letech 130 až 200 zavedl pojem cancer nebo onkos. Předpokládá se, že Hippokrates i Galenos zavedli uvedené pojmy na základě pozorování karcinomů prsu, který má charakteristický obraz nádoru centrálně tvořeného vazivem, z kterého do okolí vybíhají dlouhé výběžky, podobné tenkým račím nohám a pronikají do okolní zdravé tkáně. Nádory prsu, které svým tvarem vzdáleně připomínají raka, tak vlastně daly název celé skupině

zhoubných nádorů (Grønning, 2015). Další teorie vychází z pozorování, že rakovinou lékaři označovali viditelný zhoubný nádor na kůži, který svým vzhledem napodoboval poranění klepety raka. Není však vysvětleno, jestli lékaři tímto slovem označovali změny tvaru a barvy kůže, nebo byli názoru, že dané onemocnění se člověka drží jako kořist, kterou má v klepetech rak. Název rakovina se zachoval v desítkách variant v různých jazycích dodnes.

V uměleckých dílech ve výtvarném umění existují vyobrazení žen, kde lze předpokládat, že měly maligní nádor prsu. Nejznámější je Rembrandtův obraz „Betsabé“, na kterém byla žena sedící modelem, namalována s deformitou kůže levého prsu způsobenou nádorem.

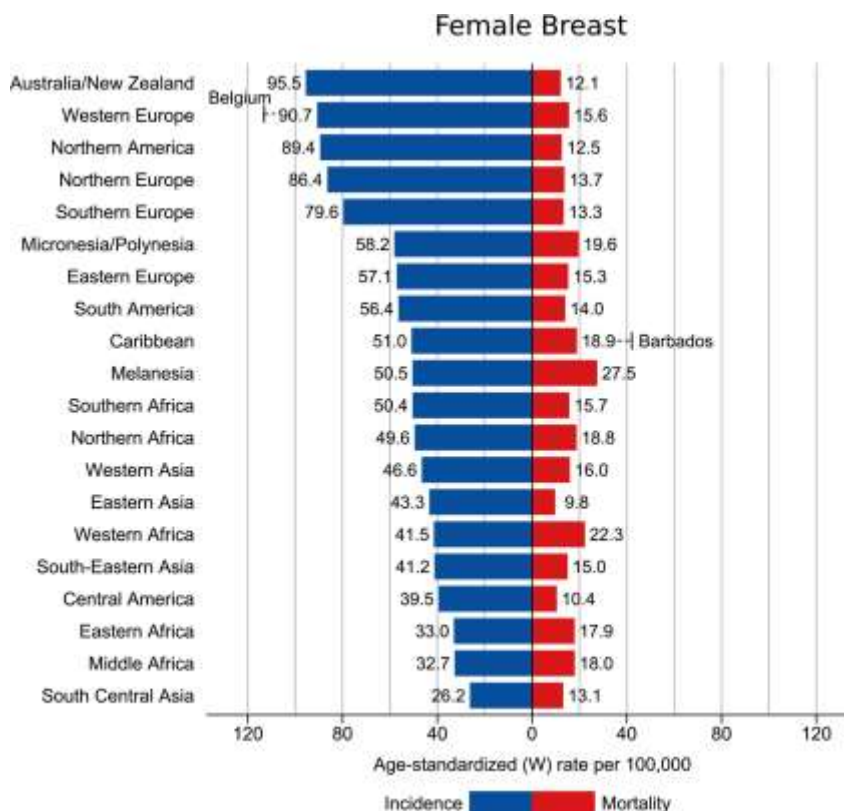
Mezinárodní agentura pro výzkum maligních nádorů (IARC) odhaduje, že celosvětově se u 1 z 5 lidí vyvine během života maligní nádor a 1 z 8 mužů a 1 z 11 žen na tuto nemoc zemře (IARC, 2019 a Breast Cancer Screening, 2016).

Global Cancer Observatory (GCO) je webová platforma, online databáze poskytující odhady incidence a mortality ve 185 zemích světa pro 36 typů maligních nádorů. Světová incidence nově diagnostikovaných nádorů prsu u žen byla pro rok 2018 odhadnuta na 2 088 849 (25 % z celkového počtu diagnostikovaných malignit). V Evropě ve stejném roce byla incidence odhadnuta na 522 513 nádorů prsu (28 % z celkového počtu diagnostikovaných malignit). Ve stejném roce byl ve světě odhadovaný počet úmrtí na karcinom prsu 626 679 žen (15 % z celkového počtu úmrtí na zhoubné nádory). Z tohoto počtu v Evropě byl odhadovaný počet úmrtí 137 707 žen (16,2 % z celkového počtu úmrtí na maligní nádor). Celosvětově kumulativní riziko vzniku maligních nádorů prsu u žen do 75 let věku je 5 %, v Evropě je to 8 % (Ferlay, 2018).

Global cancer Observatory (GCO) pro rok 2020 odhaduje že zhoubným nádorem prsu onemocní nově 2,3 milionů žen, což představuje 11,7 % ze všech nových případů různých typů maligních nádorů. Zhoubný nádor prsu je celosvětově na pátém místě, co se týče úmrtnosti s 685 000 úmrtí. Maligní nádor prsu u žen představuje 1 ze 4 všech diagnostikovaných zhoubných nádorů a 1 úmrtí ze 6 všech úmrtí na maligní nádor. Pro rok 2020 představuje nádor prsu první místo v incidenci ve velké většině zemí (159 ze 185 sledovaných zemí) a mortalitě ve 110 zemích (Sung, 2021 a Breast cancer statistics).

Regionálně specifická incidence a úmrtnost standardizovaná podle věku u zhoubného nádoru prsu na 100 000 je uvedena na grafu č.1, kde jednu z nejvyšších incidencí na 100 000 žen má Austrálie a Nový Zéland s úmrtností 12,1/100 000 žen.

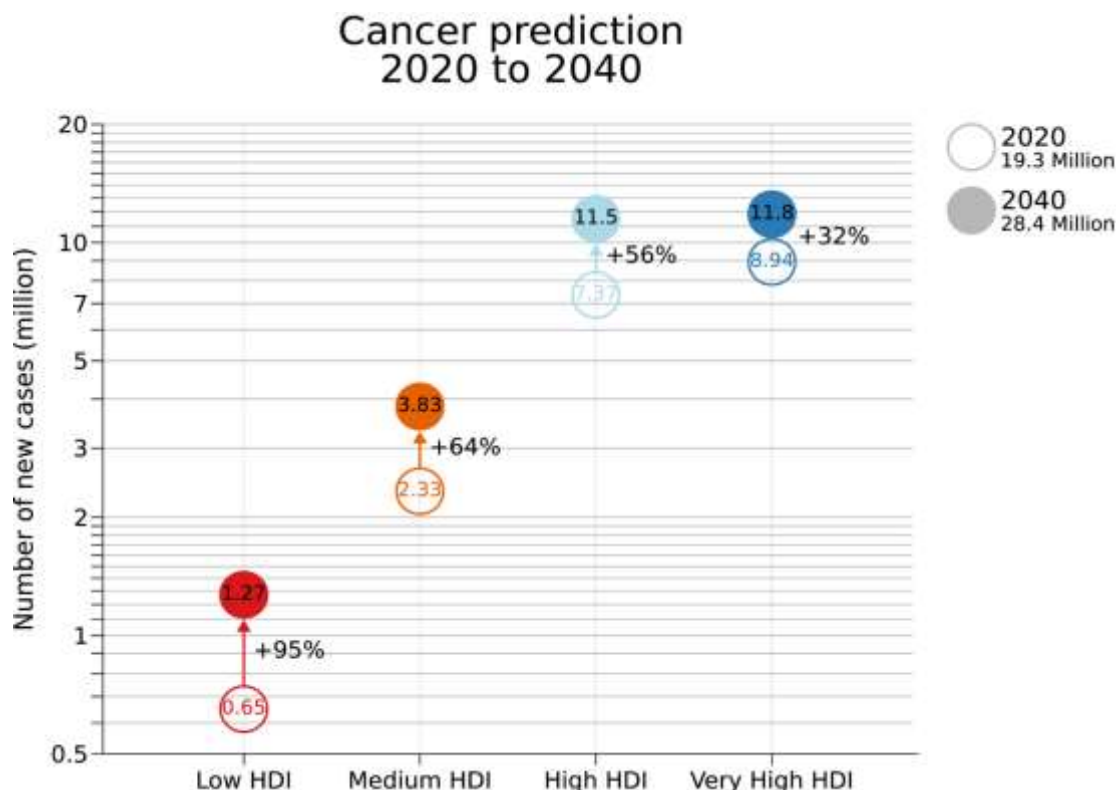
Graf č. 1 - Regionálně specifická incidence a úmrtnost



Zdroj: Sung, 2021

Prevalence nádorů pro muže a ženy, pro všechny typy zhoubných novotvarů ve věku 0-85+, podle 4 stupňového indexu (HDI) pro období 2020-2040 předpokládá výsoý vzestup nových případů zejména u nízko příjmových skupin lidí (Graf č.2).

Graf č. 2 - Prevalence maligních nádorů



Cancer prediction – prevalence maligních nádorů, Number of new casses – počty nových případů, Low HDI nízko příjmové skupiny lidí, Medium – středně příjmové skupiny lidí, High – vysoko příjmové skupiny lidí, Very hight HDI – bohatá skupina lidí.

Zdroj: Sung, 2021

Předpokládá se, že více než 50 % maligních nádorů prsu vzniká bez zjištění jednoznačné příčiny. Literatura uvádí, že 10-11 % zhoubných nádorů prsu vzniká na podkladě genetické predispozice (Hoda, 2014), zejména v důsledku vrozené mutace tumor-supresorového genu BRCA 1 a BRCA 2. Průměrné kumulativní riziko karcinomu prsu u nosiček mutace BRCA 1 je 65 % do 70 let věku, u nosiček mutace BRCA 2 je riziko 45 % (Antoniou, 2003).

Jedním z účinných preventivních onkologických programů je mamografický skríníng (New European recommendations for breast cancer, 2019). Jedná se o pravidelné preventivní vyšetření prsní žlázy s kontrolou kvality diagnostického procesu. Toto preventivní vyšetření bylo zavedeno ve vyspělých zemích od 90. let (Deandrea, 2016). Mamografické vyšetření umožňuje zjistit v rámci skríníngu vyšší

podíl minimálních karcinomů (neinvazivních karcinomů a invazivních karcinomů do maximální velikosti 10 mm).

V současnosti používané zobrazovací metody v mamodiagnostice pravděpodobně již dosahují, nebo dosáhly svého maxima tím, že jsou schopné detekovat ložiska o minimální velikosti 3-5 mm. Dnešní diagnostika nádorů prsu vychází více z morfologického obrazu nádorových změn než z etiologie a více z fenotypu než genotypu zjištěného maligního ložiska. Předpokládá se, že další vývoj diagnostiky se bude přesouvat do oblasti molekulárně genetických vyšetření, jejichž cílem nebude jenom diagnostika minimálních nádorů, ale identifikace molekulárně genetických vlastností nádorových buněk (Groot, 2017). U nehmátných ložisek s nulovým nebo minimálním maligním potenciálem se předpokládá, že dlouhodobě neprogredují do invazivních lézí. Na základě těchto nových informací by ženy nemusely být vystaveny standardní onkologické a radioterapeutické léčbě a mohly by absolvovat personalizovanou onkologickou léčbu se zachováním plné kvality života (Narod, 2018). Léčba „Tailoring therapy“, respektuje právě trend personalizované medicíny s maximalizací efektivity léčby a minimalizací její toxicity (Jiang, 2010). Stratifikaci pacientek podle míry rizika relapsu, lze provádět na základě charakteristiky nádorového onemocnění na molekulární úrovni (Bielčíková, 2016).

Rozvoj zobrazovacích metod v radiodiagnostice a zejména zavedení mikroinvazivních intervenčních zákroků do standardních postupů, umožňuje patologům nejenom typizovat minimální tkáňové vzorky, ale i predikovat prognózu onemocnění a jeho reakci na léčbu.

Důležitým faktorem v prevenci nádorového onemocnění prsu je identifikace žen se zvýšeným rizikem zhoubného nádoru prsu, která je klíčová k nastavení správné péče o ně. Ženy s předpokladem pro některou z hereditárních nádorových mutací, musí být ve specializovaných centrech nejenom geneticky vyšetřeny ale následně i dispenzarizovány (Zimovjanová, 2013). U žen s vysokým rizikem pak připadá v úvahu nejenom dispenzární péče, ale i provedení profylaktických operací nebo chemoprofylaxe.

3. Přehled o současném stavu problematiky prevence

Onkologická prevence obecně znamená předcházení známým faktorům, které souvisí se vznikem a růstem maligních nádorů. Primární prevence spočívá na jedné straně v poučení o rizicích a na druhé straně v informaci, jak vliv škodlivých rizikových faktorů omezit nebo vyloučit. Incidence onkologických onemocnění, její změna a vývoj je indikátorem kvality primární prevence.

Aktivní vyhledávání počínajících nádorových změn u bezpříznakových osob představuje sekundární prevenci nádorových onemocnění. V České republice je sekundární prevence stanovena legislativně a je víceúrovňová. Ve vyhlášce č.70/2012 Sb. Ministerstva zdravotnictví je definice preventivních prohlídek v oboru praktického všeobecného lékařství, lékařství pro děti a dorost, gynekologii a porodnictví a pro stomatologii. Sekundární onkologická prevence je v ČR od roku 2002 pro skrínink karcinomu prsu, od roku 2008 pro skrínink karcinomu děložního čípku a od roku 2009 pro skrínink kolorektálního karcinomu.

Zavedení národního populačního skríninkového programu by mělo splňovat několik důležitých podmínek. Vytipované onemocnění musí mít v populaci relativně vysokou incidenci, která může být definována přítomností rizikových faktorů, dále věkem či jinými veličinami. Zhoubný nádor prsu je druhou nejčastější příčinou úmrtí žen v ČR. Za posledních 30 let se počet novědiagnostikovaných maligních nádorů prsu každoročně zvyšuje (Sarkeala, 2008 a Dušek, 2014 a Colditz, 2015). Zároveň je důležitá existence účinné léčby daného onemocnění se zachováním kvality života. Použitá skríninková metoda musí být pro vyšetřovaného jedince bezpečná, nesmí ho zatěžovat, ale zároveň musí mít vysokou senzitivitu a specificitu. Důležité jsou plánované náklady na preventivní program, který musí vyšetřit velký počet osob za relativně nízkou cenu. Skríninková metoda musí být jednoduše proveditelná a měla by být rutinní metodou pro zdravotnický personál.

Populační skríninkový program musí být dostupný pro všechny sociální skupiny a musí splňovat i podmínku geografické dostupnosti. Geografické rozložení sítě mamografických skríninkových center zajišťuje všem českým ženám starším 45 let, bez omezení horní věkové hranice přístup do preventivního programu, který je plně hrazen ze zdrojů veřejného zdravotnictví (Májek, 2011).

Cílem sekundární prevence je ovlivnění mortality. V roce 2014 byla publikována odborná studie EUROCARE-5, která analyzovala 10 typů onkologických onemocnění z onkologických registrů 29 zemí Evropy (De Angelis, 2014). Jejím cílem bylo srovnání parametrů 5letého relativního přežití. To znamená srovnání, kolik pacientů s konkrétním onemocněním se dožije 5 let od data stanovení diagnózy, přičemž je brána v úvahu úmrtnost v běžné populaci. Výsledky studie potvrdily celoevropský trend v prodloužení 5letého přežití onkologických pacientů a zároveň i rozdílů v 5letém přežití mezi jednotlivými státy. Nejlepších výsledků dosahují státy severní a střední Evropy, státy východní Evropy se pohybují pod celoevropským průměrem. Výjimku tvoří Česká republika u nádorů prsu, kde je 5leté přežití v 78 %. Evropa jako celek má 5leté přežití v 81,8 % a státy východní Evropy mají průměr přežití v 73,7 %. U karcinomu prsu nebyl dosud poznán jeden konkrétní rizikový faktor, který by vysvětloval příčinu jeho vzniku s uspokojivou spolehlivostí (jako je tomu např. u kolorektálního karcinomu, karcinomu plic, melanomu.). Karcinom prsu má multifaktoriální etiologii a jedinou spolehlivou možností je jeho včasná diagnostika s následnou úspěšnou léčbou (Byrne, 1996 a Dušek, 2005). Snížení míry úmrtí na maligní nádor prsu můžeme dosáhnout dvojí strategií. Strategie včasné diagnostiky, která se uplatňuje v zemích s málo nebo méně rozvinutou zdravotní péčí, spočívá v posílení edukace žen a snížení překážek k přístupu k diagnostickým vyšetřením. Skrínigová mamografie je pro tyto země nákladově neefektivní, protože do programu vstupují ženy s již vyvinutými příznaky onemocnění. Včasnou diagnostiku je proto potřeba nejdříve zaměřit na snížení zachytu vysokých stádií nádorového onemocnění u žen s již vyvinutými příznaky onemocnění. V zemích s dobře rozvinutou zdravotní péčí spočívá strategie skrínigu v populačním, kontrolovaném a organizovaném preventivním vyšetření asymptomatických žen (Májek, 2011 a Oberaigner, 2017 a Sarkeala, 2008).

Dokument WHO Position paper on mammography screening doporučuje zařazení žen ve věku 50-69 let do organizovaného populačního screeningu. Ženy ve věku 40-49 let a 70-75 let mohou být do populačního screeningu zařazené v zemích s dostatečnými zdravotnickými zdroji při dlouhodobém udržení programu a zejména jeho kvality anebo v rámci organizovaných výzkumů (WHO Position Paper on Mammography Screening, 2014).

Britská studie The UK Age trial uvádí snížení mortality na zhoubný nádor prsu u žen mladších 50let, na základě výsledků mamografického skrínungu v prvních 10 letech sledování. Ve sledované skupině nebyl zaznamenán vyšší počet falešně pozitivních nálezů. Výsledky podporují roční interval pro screeningovou mamografii ve věku žen 40-49 let (Gray, 2017).

Mamografické vyšetření u žen ve věku 40-49 let má obvykle sníženou senzitivitu mamografického vyšetření vzhledem k nedostatečné involuci žlázy (Aiello 2005). Přetrvávající vysoká denzita žlázy přináší zvýšené procento doplňujících vyšetření. Na druhou stranu u žen s průměrným rizikem ve věku 40-49 let může vést preventivní mamografické vyšetření ke snížení míry úmrtí na toto onemocnění v důsledku včasné diagnostiky. Zároveň ve srovnání se skupinou žen starších než 50 let přináší u nich pravidelný mamografický screening menší absolutní výhodu (Armstrong, 2007).

Podle pokynů italské skupiny pro skrínungovou mamografii z roku 2006, prioritu pro zařazení do skrínungu má skupina žen ve věku 45-49 let. Preventivní program může být rozšířený na věkovou skupinu žen 40-49 let v případě, že je kompletně skrínungem pokrytá populace žen 50-69 let a při existenci dostatečných finančních prostředků pro rozšíření tohoto preventivního vyšetření.

3.1 Národní populační preventivní programy pro detekci karcinomu prsu

Celoplošně organizovaný, kontrolovaný a celostátně vyhodnocovaný skrínung karcinomu prsu může splnit cíl sekundární prevence jako je snížení mortality na toto onemocnění (Bosetti, 2012 a Dušek, 2014) Mamografie je radiodiagnostická metoda, která patří po klinickém vyšetření prsu mezi nejstarší a kliniky nejvyužívanější vyšetřovací metodu. Metoda používá mamograf, což je rentgenový přístroj, který při vyšetření využívá nízké energie a měkké záření. Analogovou mamografii nahradila celosvětově od roku 1986 nejdříve mamografie s nepřímou a následně s přímou digitalizací. Digitální mamografie zajišťuje optimalizaci celého vyšetřovacího řetězce. Digitalizace zkracuje dobu vyšetření o 30 až 60 % ve srovnání s analogovou mamografií a zároveň umožňuje mamografické snímky v postprocesingu dodatečně

upravovat, zvětšovat a zdůrazňovat hledané struktury. Velkoplošná digitální mamografie (Full field digital mammography = FFDM) zároveň poskytuje snížení dávkových veličin a zdokonalení kontrastních poměrů, mamografické senzitivity a specificity. Při digitální mamografii při jednom preventivním vyšetření představuje průměrná střední dávka v prsu 3,7 mGy (Yaffe, 2011). Při odhadu radiačního rizika stochastických účinků lékařského ozáření se vychází ze znalosti efektivních dávek a absorbovaných dávek v orgánech těla, s korekcí na věk pacienta v době vyšetření. Při modelové situaci, kde žena starší 45let absolvuje během života přibližně 13 preventivních mamografických vyšetření se počet případů radiačně indukovaného nádoru prsu pohybuje přibližně okolo 55 na 100 tisíc žen, tedy 0,055 %. Toto riziko ve srovnání k výskytu nádoru prsu v populaci lze považovat za velmi nízké (Kodl 2009).

Ve většině evropských zemí byl organizovaný mamografický skrínig zaveden až v prvním desetiletí 21. století. Věk žen vstupujících do národních skrínigových programů a horní věková hranice, do které mají ženy na preventivní vyšetření nárok, se liší napříč kontinenty a státy (Sharma, 2018). Senzitivita mamografického vyšetření se pohybuje při 2D mamografii kolem 85 %. Faktor vysoké denzity prsní žlázy snižuje senzitivitu mamografického vyšetření a zvyšuje výskyt intervalových karcinomů (Trentham-Dietz, 2016 a Kerlikowske, 2013). Organizovaný, celoplošný preventivní program má potenciál vést následně k méně agresivní léčbě diagnostikovaných asymptomatických nádorů. Skrínigový program musí dodržovat vysoké profesní a organizační standardy. Předpokladem zvýšení detekční míry v návaznosti na udržení relativní efektivnosti nákladů u skrínigového programu je optimalizace standardního protokolu preventivního mamografického vyšetření. V literárních zdrojích za posledních 8 let nejsou jednoznačné a významné důkazy, na základě, kterých by bylo možné rozhodnout o nejvhodnějším standardním věkovém intervalu mamografického preventivního vyšetření a intervalu mezi dvěma vyšetřeními v rámci celoplošného skrínigu prsu u žen (Buist, 2004 a Armstrong, 2007 a Mandelblatt, 2016 a Trentham, 2016).

Pro komplexní pohled na mamografický skrínig je potřeba uvést informace pro vybrané státy nebo jejich regiony o různých věkové hranici žen, pro které je

skrining doporučen a rozlišných časových intervalech mezi jednotlivými skriningovými vyšetřeními.

3.2 Preventivní program pro detekci karcinomu prsu v Evropě

V Písemné deklaraci 0017/2015 Evropského parlamentu v boji s karcinomem prsu se zdůvodňuje důležitost celoplošných mamografických skriningových programů. V usnesení Evropského parlamentu z června 2003 a října 2006 je výzva, aby se skriningové vyšetření prsu stalo prioritou ve strategii zdravotní politiky (New European recommendations for breast cancer, 2019). Na základě demografických modelů se předpokládá, že jedinci se dožijí svého druhého nádoru a bude docházet i k nárůstu počtu žen s diagnózou karcinomu prsu. Systematická a včasná detekce přes organizované a kontrolované národní skriningové programy vede k systematickému a včasnému vyhledávání nádorů a k jejich optimální léčbě (IARC, 2018 a IARC, 2019). S celoplošným skriningem míra úmrtí na karcinom prsu od poloviny 90. let klesá různě v jednotlivých zemích Evropy (DeSantis, 2015) Evropská síť referenčních center pro skrining karcinomu prsu EUREF (The European Network of Reference Centre'sfor Breast Cancer Skrining) zavedla řadu norem pro mamografická centra (Dimitrova, 2016).

Rada Evropské unie (The Council of the European Union) doporučuje členským státům při implementaci skriningového mamografického programu, aby jeho nezbytnou součástí byl sběr dat z jednotlivých preventivních a následně i doplňujících diagnostických vyšetření. Riziko úmrtí po diagnóze karcinomu prsu se podstatně a kvalitativně liší nejenom s velikostí a biologickými parametry nádoru, ale i s věkem při stanovení diagnózy (Armstrong, 2007 a Edwards, 2000). Nepříznivým faktorem pro možnost podhodnocení mamografických nálezů je vysoká denzita prsní žlázy (Boyd, 2005 a Aiello, 2007 a Albeshan, 2018). Cílem preventivního vyšetření je předpoklad, že žena s karcinomem prsu bude žít déle, zejména pokud je onemocnění diagnostikováno v mladším věku a ve včasném stádiu (Partridge, 2014 a Moss, 2015).

Existence European Commission Initiative on Breast Cancer (ECIBC) má za cíl zlepšit kvalitu screeningového procesu, diagnostiky a následné péče o ženy se zhoubným nádorem prsu jak uvnitř států, tak i mezi členskými státy Evropské unie

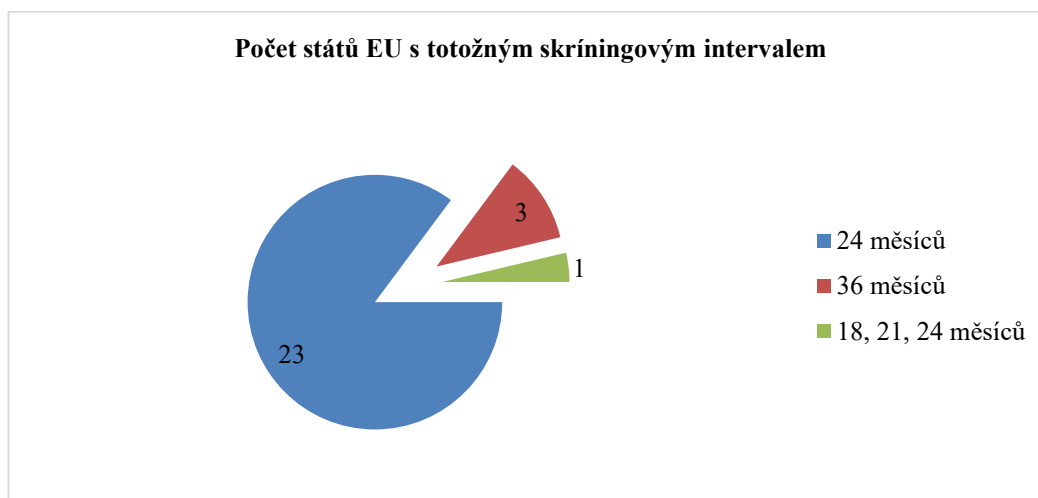
(EU). Na základě údajů The European Cancer Information System (ECIS) v roce 2018 bylo diagnostikováno v EU více než 400 000 nových onemocnění na zhoubný nádor prsu (New European recommendations for breast cancer, 2019).

Skupina ECIBC's Guidelines Development Group na základě mírné jistoty důkazů nedoporučuje pravidelné screeningové mamografické vyšetření u asymptomatických žen s průměrným rizikem nádoru prsu ve věku 40-44 let. Tato skupina na základě velmi nízké jistoty důkazů doporučuje pro ženy ve věku 45-49 let screeningové vyšetření každé 2 nebo 3 roky, pro ženy ve věku 50-69 let každé 2 roky a pro skupinu žen 70-74 let doporučuje vyšetření každé 3 roky (European Commission Initiative on Breast Cancer: Improving quality of care and reducing inequality in Europe, 2020).

International Association of Cancer Registries (IARC) v roce 2015 aktualizovala své doporučení z roku 2002 týkající se screeningu zhoubného nádoru prsu a to na základě rešerší z výsledků kohortových studií dokončených za posledních 15 let. Členové pracovní skupiny dospěli k závěru, že existují přesvědčivé důkazy o významu screeningu pomocí mamografie, které vedou ke snižování úmrtnosti na maligní nádor prsu u žen s průměrným rizikem onemocnění ve věku 50 až 69 let. Omezené důkazy existují pro ženy s průměrným rizikem onemocnění ve věku 40 až 49 let a nedostatečné důkazy jsou pro ženy mladší 40 let nebo starší 69 let s průměrným rizikem onemocnění (Lauby-Secretan, 2015).

V roce 2014 byla provedena studie ohledně populačního screeningu prsu, do které se zapojilo 27 států z 28 členských států Evropské unie a Norsko. V 25 zemích probíhal v tomto roce populační screeningový program (Deandrea, 2016). Jednotlivé věkové intervaly žen ve screeningu se liší dolní nebo horní věkovou hranicí. Nejvíce států z Evropské unie má screeningový program v doporučené věkové skupině žen 50-69 let. Nejčastější časový interval mezi dvěma vyšetřeními jsou 2 roky a má ho 23 států zapojených do studie, 3 státy Evropy mají interval tříletý. (Graf č.3).

Graf č. 3 Skrínigový interval



Zdroj: Deandrea, 2016

3.3 Preventivní program pro detekci karcinomu prsu v USA

Na základě statisticky zpracovaných dat z mamografického vyšetření v USA New ACR – American college of radiology a SBI Breast Cancer Skrínig Guidelines v roce 2018 potvrdily, že úmrtnost žen na karcinom prsu se v USA snížila o 43 %. Bez rodinné zátěže bylo 75 % žen, kterým byl diagnostikovaný nádor prsu, a zároveň nepatřily mezi ženy s vysokým rizikem pro toto onemocnění. Z diagnostikovaných karcinomů prsu byla 1/6 žen ve věku 40-49 (Pitman, 2017 a Siegel, 2019). V roce 1987 byl zaveden akreditační program pro mamografická centra v USA. Na základě zákona Mammography Quality Standards Act (MQSA) z roku 1992 všechna mamografická centra musí splňovat předepsané normy, které zabezpečují vysokou kvalitu skrínigového procesu. V lednu 2017 byly schválené 4 systémy 3D Tomosyntézy (DBT) v USA k mamografickému vyšetřování prsu.

V USA organizace U.S.Preventive Services Task Force, the National Cancer Institute, the American Cancer Society a další doporučují screening ženám s určitými modifikacemi a to od 40 let v intervalu 1-2 roky.

Pracovní skupina pro Preventivní služby USA doporučuje dvouletý skrínig žen s průměrným rizikem ve věku 50–74 let a zároveň podporuje individualizovaný přístup pro ženy ve věku od 40 do 50 let (U.S. Preventive Services Task Force).

Americká společnost pro karcinom doporučuje každoroční skríníng průměrně rizikových žen ve věku 45 až 54 let a dvouletý interval skríníngu u průměrně rizikových žen ve věku 55 let a starších, přičemž skríníng má pokračovat do doby předpokládané délky kvalitního života - 10 let nebo déle. Ženy ve věku 40–44 let by měly mít možnost každoročního preventivního vyšetření, když si to přejí (Current Breast Cancer Screening Guidelines Including for At-Risk Women).

Americká vysoká škola radiologie a Společnost pro zobrazovací metody prsu společně doporučují každoroční mamografický skríníng začínající ve věku 40 let pro ženy s průměrným rizikem (New ACR and SBI Breast Cancer Screening Guidelines Call for Significant Changes to Screening Process, 2018).

Americká společnost pro prsní chirurgii zveřejnila na svých internetových stránkách 3. 5. 2019 tato doporučení: Ve věku 40 let doporučují každoroční mamografické vyšetření ženám s průměrným rizikem s preferencí 3D Tomosyntézy (DBT). V případě zvýšené denzity prsu společnost doporučuje doplňující vyšetření. Ženy s vyšším než průměrným rizikem (vyšším než 20 % odhadovaného celoživotního rizika karcinomu prsu na základě modelů hodnocení rizik) by měly mít od 25 let každoročně vyšetření magnetickou rezonancí nebo od 30 let každoročně skríníngovou 3D Tomosyntézu (DBT) a měly by mít možnost doplňujícího vyšetření jinou zobrazovací modalitou (magnetickou rezonancí, ultrazvukovým vyšetřením) a to v případě, že je toto vyšetření doporučeno lékařem (Oeffinger, 2015 a Breast Surgeons Recommend Yearly Mammograms Starting at Age 40 for Most Women, 2019).

3.4 Preventivní program pro detekci karcinomu prsu v České republice

V České republice probíhá celoplošný, organizovaný a auditovaný mamografický skríníng od září 2002. Současná síť 72 mamografických center akreditovaných Ministerstvem zdravotnictví zajišťuje rutinní skríníng všech českých žen ve věku nad 45 let. Screeningový program v České republice centrálně řídí na celostátní úrovni Komise pro screening nádorů prsu Ministerstva zdravotnictví ČR. Na jeho organizaci a kontrole se odborně podílí Asociace mamodiagnostiků České

republiky (AMA-CZ) (Mamo.cz: Program mamografického screeningu v České republice).

Do září 2002 existoval v ČR oportunní skríníng, který byl nahrazený celoplošným mamografickým skríníngem s kontrolovanou kvalitou procesu. Zpočátku byl skríníngový interval nastavený pro skupinu žen ve věku od 45 let do 69 let. Tento limit byl zrušen a došlo k rozšíření věkového intervalu pro ženy starší 69 let.

Rozložení sítě screeningových center napříč republikou splňuje požadavek geografického přístupu k této preventivní zdravotnické péči. Všem českým ženám je tedy zajištěn přístup do programu bez ohledu na jejich bydliště. Mamografický skríníng se provádí každé dva roky, ve dvou mamografických projekcích na každý prs. V rámci auditu skríníngového procesu jsou všechna akreditovaná mamografická centra povinna dvakrát ročně shromažďovat výsledky ověřených mamografických nálezů a zasílat je k validaci a následně k vyhodnocení do Ústavu biostatistiky a analýz Lékařské fakulty Masarykovy univerzity v Brně. Po přísné validaci jsou údaje vloženy do centrální databáze (Májek, 2011).

Hodnocení screeningové mamografie v České republice zahrnuje typologii prsní žlázy podle Tabára (Gram, 1997). Typologie podle Tabára informuje o poměru fibroglandulárních struktur k tukové tkáni v prsu. Podle tohoto hodnocení určujeme 5 typů žlázy. Základní rozdělení je na redukující a neredukující typ žlázy. Redukující typy žlázy mají vysokou mamografickou senzitivitu se zastoupením fibroglandulární tkáně v 50 % a méně. Patří sem typy žlázy označované Tabár I, II, III. Neredukující, nebo minimálně redukující typy žlázy mají sníženou mamografickou senzitivitu pro svoji vysokou denzitu na mamografických snímcích. Obsahují více než 75 % fibroglandulární tkáně. Tyto typy žlázy označujeme Tabár IV, V. V případě diagnostické nejistoty je u nich častěji indikované doplňující vyšetření k vyloučení falešně pozitivních nálezů. Dalším problémem neredukujících typů žlázy jsou menší přehlédnuté nádory, intervalové nádory, nebo diskrétní změny architektiky žlázy, u kterých může být konečný nález vyšetření podhodnocen. V některých mamografických centrech v ČR a ve světě se používá k typologii žlázy systém BI-RADS, který vyjadřuje procenticky denzitu žlázy.

Typologie žlázy podle Tabára

Tabár I – redukující typ žlázy

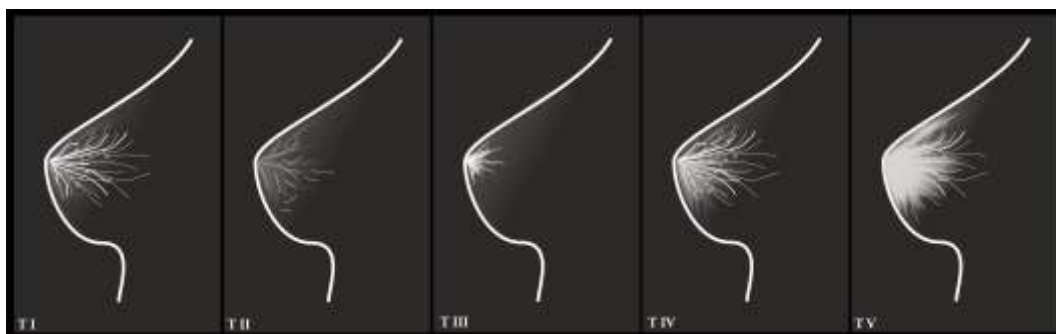
Tabár II – obraz tukové involuce

Tabár III – inkompletní involuce žlázy, zbytkový fibroglandulární okresek je retroareolárně

Tabár IV – neredukující typ, difusně skvrnitý typ, podkladem vysoké denzity žlázy je hyperplazie a hypertrofie lobulů

Tabár V – neredukující typ, difusně je vysoký podíl fibrózního pojiva – obraz „bílé“ žlázy

Obrázek č. 1 Typy žlázy podle Tabára



Zdroj: Nekula, 2001

Hodnotící kategorie BI-RADS (**assessment categories**) se používají u nás a ve světě i ke kategorizaci ložiskových změn ve žláze, k hodnocení negativních nálezů a nálezů, kde je potřeba doplňující vyšetření. (Zonderland, 2013).

Kategorie BI-RADS 0 označuje nález nekompletní. Závěr vyšetření nemožno rozhodnout a výsledek lze uzavřít jenom doplněním další zobrazovací metodou, a to nejpozději do 1 měsíce od screeningového vyšetření.

Kategorie BI-RADS 1 znamená negativní nález, po kterém je doporučen rutinní screening.

Kategorie BI-RADS 2 označuje benigní nález bez prokázané malignity. Po tomto závěru je doporučen rutinní screening (stejně jako u kategorie 1).

Kategorie BI-RADS 3 popisuje pravděpodobně benigní nález. Pravděpodobnost malignity je velmi nízká (do 2 %), proto je doporučena kontrola v kratším časovém intervalu (zpravidla za 3–6 měsíců).

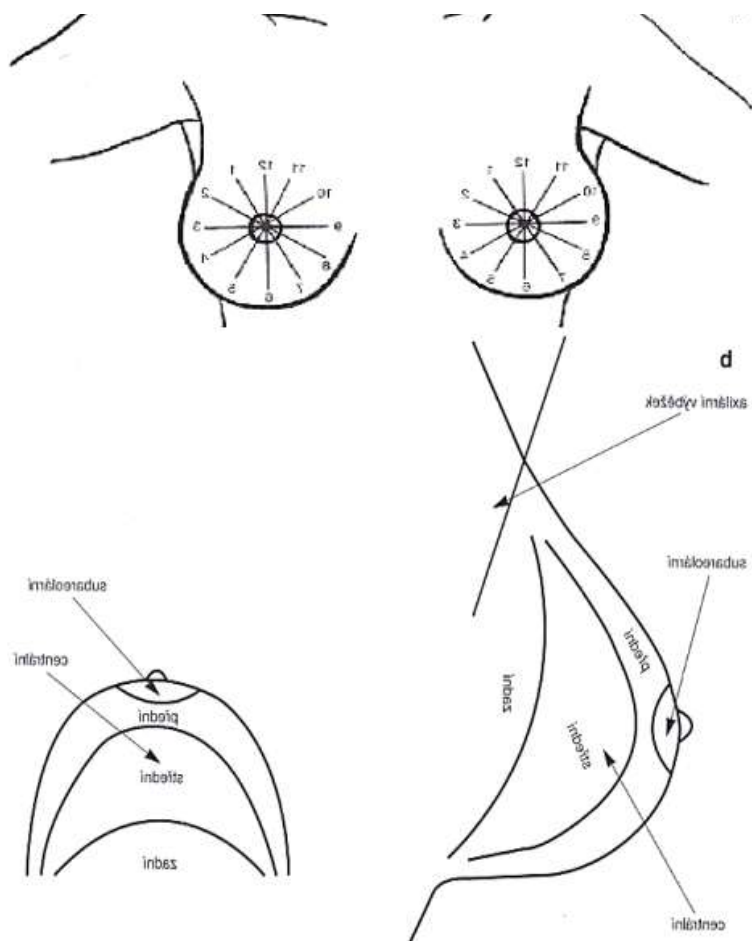
Kategorií BI-RADS 4 se označuje podezřelý nález. Existují subkategorie pravděpodobnosti malignity, které jsou označovány jako 4a – nízká, 4b - střední a 4c - vysoká). Po tomto závěru je indikována v krátkém časovém intervalu ověřovací biopsie (FNAB, core-cut, mamotomie, operační biopsie).

Kategorie BI-RADS 5 znamená pravděpodobně maligní nález. Popisované ložisko má velmi vysokou pravděpodobnost malignity (nad 95 %). Je indikována bezodkladná ověřovací biopsie (FNAB, core cut, mamotomie nebo operační biopsie).

Kategorie BI-RADS 6 označuje známou malignitu. Kategorie je vyhrazená pro biopsicky ověřené malignity (například před či v průběhu chemoterapie, před operací apod.).

Při popisu mamografických nálezů je nutné popisovat umístění, počet a velikost ložiskových změn (Obrázek č. 2).

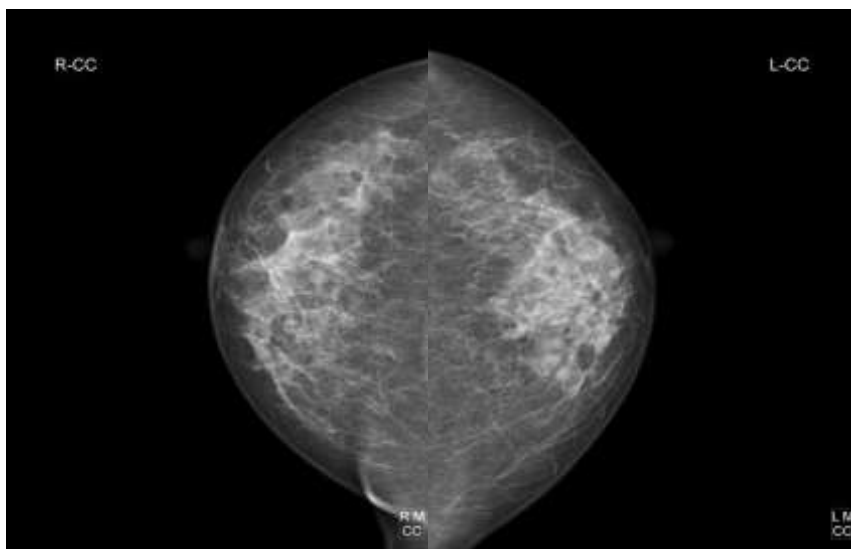
Obrázek č. 2 Lokalizace ložiskových lézí



Zdroj: <http://dspace.vsb.cz/bitstream/handle/>

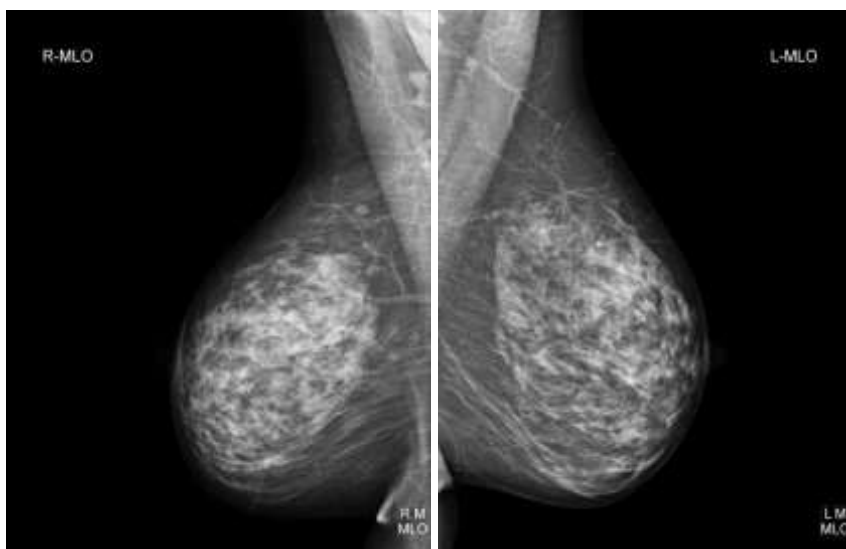
U mamografického preventivního vyšetření u každé pacientky zhotovujeme dvě rentgenové projekce na každý prs, a to v poloze CC - kraniokaudální a MLO - mediolaterální.

Obrázek č. 3 Mamografické projekce CC



Zdroj: databáze mamografických snímků FNB

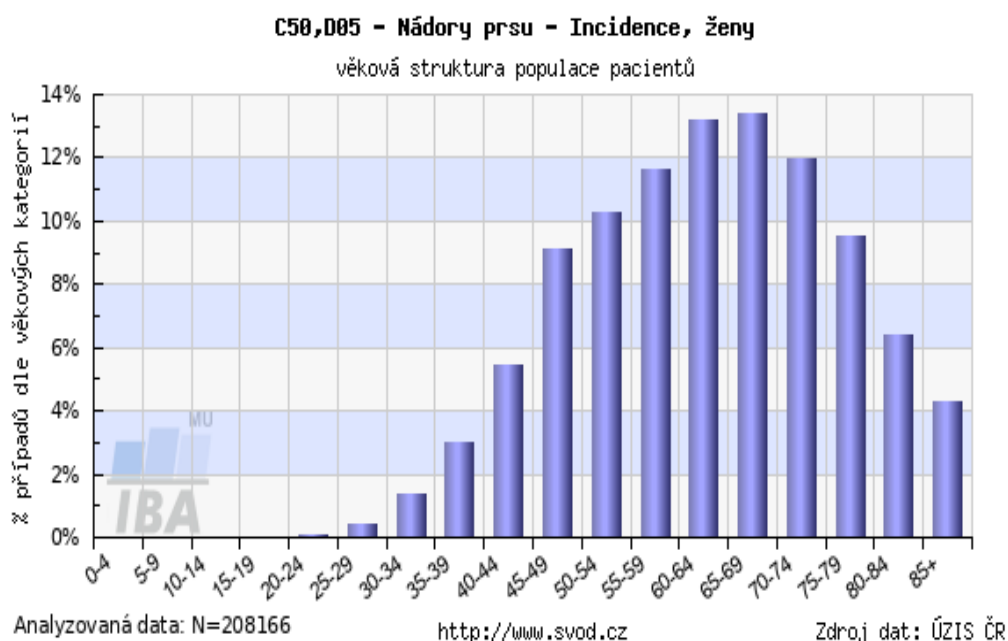
Obrázek č. 4 Mamografické projekce MLO



Zdroj: databáze mamografických snímků FNB

Od začátku skríníngu do konce roku 2017 bylo v ČR provedeno 8 313 539 skríníngových mamografií ve dvouletém intervalu u žen ve věku 45 let a starších. Preventivně bylo vyšetřeno ve věku 45–69 let 63,8 % žen a zhoubný nádor byl diagnostikován u 40 487 žen (Mamo.cz: Program mamografického screeningu v České republice [online]). Nejvíce maligních nádorů bylo histologicky potvrzeno u žen ve věkovém rozpětí 60–69 let (Graf č. 4).

Graf č. 4 Incidence nádorů prsu, věková struktura a populace



Zdroj: www.svod.cz, ÚZIS ČR, IBA MUNI

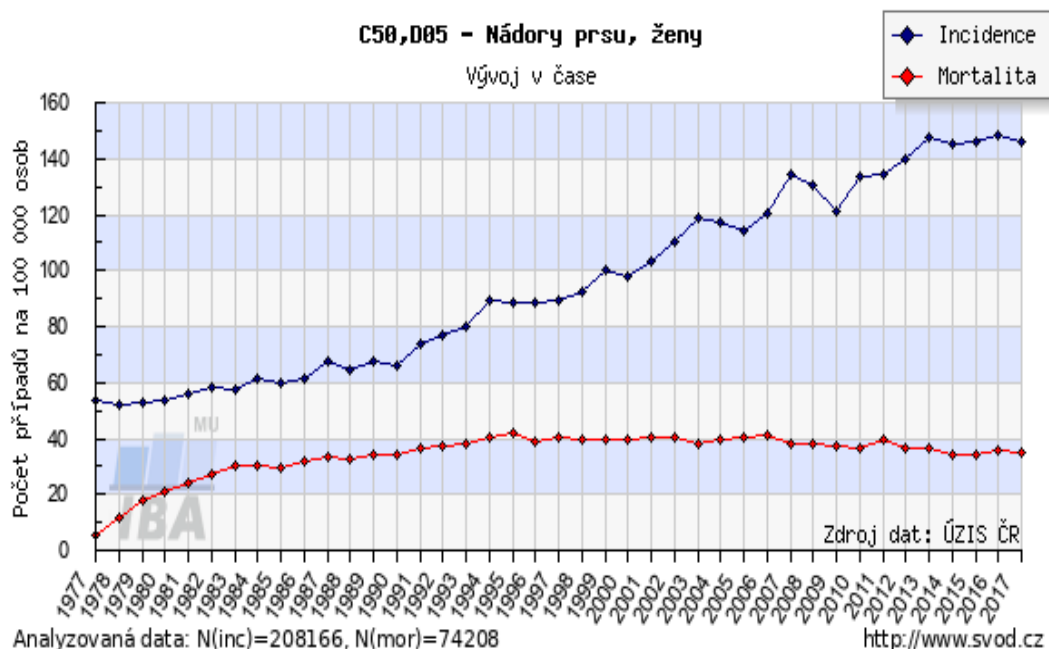
Dlouhodobě dochází ke zvyšování účasti žen v preventivním programu. Prostřednictvím pilotního programu Všeobecné zdravotní pojišťovny (VZP) v roce 2007 došlo k navýšení počtu mamografických vyšetření. Paradoxně se zavedením adresného zvaní v roce 2014 nebyl pozorován výrazný nárůst účasti žen na preventivním vyšetření. Původní cílová populace k 31. 12. 2017 představovala 1 744 035 žen ve věku 45–69 let. V rámci dvouletého skríníngového intervalu (roky 2016 a 2017) bylo provedeno 1 100 718 vyšetření u žen v tomto věkovém intervalu. Pokrytí populace (45–69 let) pravidelným mamografickým skríníngem je odhadováno na 63,1 %. Preventivní mamografické vyšetření od roku 2008 absolvovala přibližně polovina populace ve věku 45–69 let (Dušek, 2014, 2014a a Májek, 2011).

Podle údajů statistické ročenky MZ ČR je karcinom prsu nejčastějším zhoubným nádorovým onemocněním žen v České republice.

Incidence = počet nově hlášených případů na 100.000 obyvatel za rok, má dlouhodobě stoupající tendenci.

Mortalita = počet úmrtí v důsledku zhoubného nádoru prsu na 100.000 obyvatel za rok v poslední době mírně klesá. Z toho vyplývá, že zavedení pravidelného preventivního vyšetřování žen a lepších léčebných možností umírá méně žen, které onemocněly zhoubným nádorem prsu (Graf č. 5).

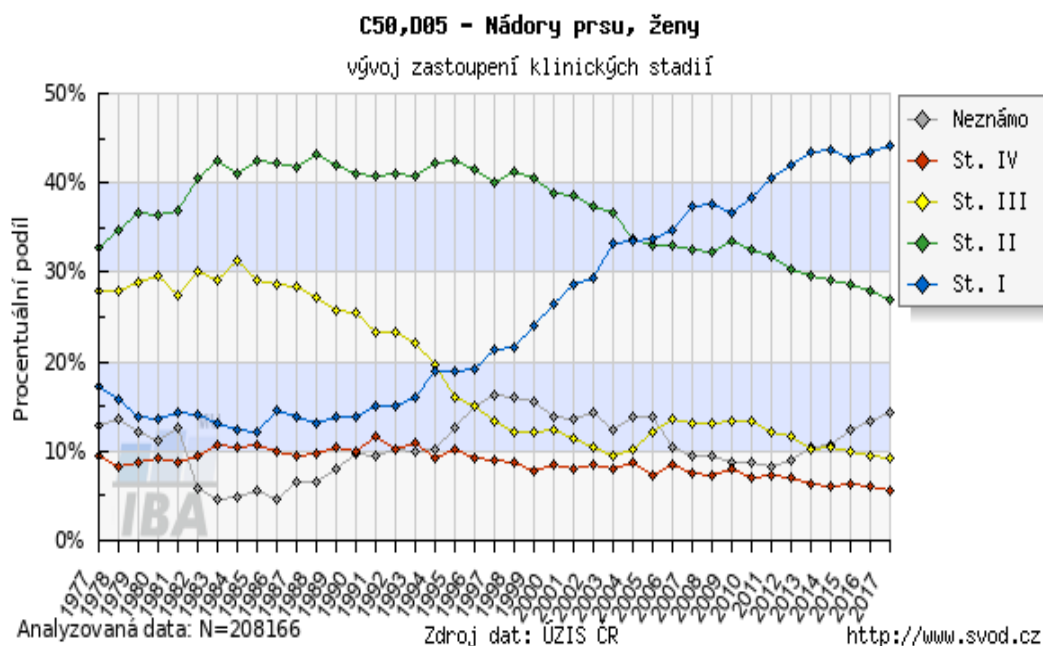
Graf č. 5 Incidence a mortalita na nádor prsu u žen



Zdroj: www.svod.cz, IBA MUNI

Se zavedením mamografického skrínungu došlo k významnému posunu v zachytu jednotlivých klinických stádií. Hmatné nádory, se kterými ženy přicházely většinou samy nebo byly diagnostikovány v nepravidelném oportunním skrínungu ustoupily nádorům minimálně hmatným nebo nehmatným. Posun stádií ke klinickému stádiu I, po zavedení skrínungu je významný, dnes představují malé, většinou nehmatné nádory necelých 50 % a klinické stádium IV se pohybuje kolem 5 % (Graf č.6).

Graf č. 6 Vývoj zastoupení klinických stádií nádorů prsu u žen



Zdroj: www.svod.cz, ÚZIS, IBA MUNI

Mamografický skríníng v intervalu 2 let se týká žen s běžným populačním rizikem vzniku karcinomu prsu dle Clausových tabulek do 10 %, tj. představuje nízké riziko.

Pro ženy se zvýšeným rizikem vzniku maligního nádoru prsu je doporučován personalisovaný algoritmus preventivních vyšetření. Obecné doporučení je částečně modifikováno odborností indikujícího lékaře.

Algoritmus preventivních vyšetření pro ženy s jiným než nízkým rizikem vzniku zhoubného nádoru doporučovaný radiodiagnostikem v FNB.

1. pro ženy s rizikem vzniku zhoubného nádoru prsu dle Clausových tabulek do 10-20 % tj. střední riziko:

- Samovyšetření prsů 1x měsíčně.
- Začátek dispenzarizace o 10 let dříve, než byl nejčasnější výskyt zhoubného nádoru prsu v rodině.

- Klinické vyšetření prsů 1x ročně od 25 let věku, nebo o 10 let dříve, než byl nejčasnější výskyt karcinomu prsu v rodině.

Zobrazovací metody:

- 25-35 let: ultrasonografické vyšetření 1x ročně.
- 35 let: iniciační mamografické vyšetření – určí typ žlázy, následně ultrazvukové vyšetření prsů 1x ročně.
- od 40 let: mamografické vyšetření pravidelně po 1-2 letech (podle typu prsní žlázy), u denzního typu prsu Tabár IV, V se střídá mamografické a ultrasonografické vyšetření.

2. pro ženy s rizikem vzniku zhoubného nádoru prsu dle Clausových tabulek nad 20 %, tj. vysoké riziko a ženy s genovou mutací:

- Samovyšetření prsů 1x měsíčně.
- Začátek dispenzarizace o 10 let dříve, než byl nejčasnější výskyt zhoubného nádoru prsu v rodině.
- Klinické vyšetření prsů 1x za 6 měsíců od 25 let věku, nebo o 10 let dříve, než byl nejčasnější výskyt karcinomu prsu v rodině.

Zobrazovací metody:

- Ženy 25-65 let vyšetření magnetickou rezonancí 1x ročně, ultrasonografická kontrola 1x za 6 měsíců.
- Ženy ve věku 30 let iniciační mamografické vyšetření, které určí typ prsní žlázy.
- Ženy ve věku 40-65 let mamografické vyšetření 1x ročně, střídá se mamografické vyšetření a vyšetření magnetickou rezonancí u žlázy redukující, Tabár typ I, II, III. Při typu neredukující žlázy Tabár IV a V (denzní typ žlázy se sníženou mamografickou senzitivitou) platí algoritmus vyšetření následovně – první rok vyšetření magnetickou rezonancí a mamografické vyšetření, ultrazvukové vyšetření po 6 měsících. Druhý rok vyšetření magnetickou rezonancí, ultrazvukové vyšetření po 6 měsících. Třetí rok vyšetření magnetickou rezonancí a mamografické vyšetření, ultrazvukové vyšetření po

6 měsících. Typologii žlázy určuje radiodiagnostik podle mamografického vyšetření.

- Ženám ve věku 65 let a starším se doporučuje mamografické vyšetření a ultrazvukové vyšetření střídat po 6 měsících podle aktuálního zdravotního stavu pacientky.

3.5 Preventivní programy pro detekci karcinomu prsu ve vybraných státech.

Pro komplexní pohled na mamografický skríníng jsou důležité mezinárodní modifikace národních skríníngových programů ve vybraných státech, nebo jejich regionech.

Slovenská republika, prevence pro cílovou skupinou žen ve věku 40-69 let.

Ve Slovenské republice má nárok na preventivní mamografické vyšetření žena nad 40 let věku ve dvouletém intervalu. Cílová skupina žen ve věku 40–69 let představuje přibližně 1,3 miliónu žen. V roce 2005 bylo pravidelně preventivně vyšetřeno 21 % žen z této věkové skupiny. V roce 2006 bylo nově diagnostikovaných 2 264 nádorů prsu u žen (Slobodníková 2011, Kállayová 2012).

Výskyt karcinomů prsu má stoupající tendenci přibližně o 0,2 % ročně. V rámci skríníngu by se mělo vyšetření zúčastnit 650 000 žen ve dvouletém intervalu. Preventivní mamografie je hrazená z prostředků veřejného zdravotnictví. Centra vykonávající preventivní mamografické vyšetření by měla projít auditem kvality jak po technické, tak personální stránce, aby byla v souladu s podmínkami Evropské unie (Dimitrova, 2016).

V roce 2015 bylo provedeno na Slovensku 278 000 mamografických vyšetření na 125 mamografických přístrojích. K popisu nálezů se doporučuje používat v souladu s celosvětovou praxí americký standardizovaný systém pro hodnocení mamografických nálezů na mamografických snímcích – BI-RADS TM – The American College of Radiology Breast Imaging Reporting and Data System. Používání systému vede ke standardizaci a porovnatelnosti nálezů a odstraňuje

výrazné diskrepance v popisech nálezů zjištěných při pilotním testu na Slovensku ve srovnání s ostatními zeměmi (Zonderland, 2013).

Dánsko, prevence včetně žen léčených s karcinomem prsu.

Aktuální guidelines pro mamografický screeningový program v Dánsku byly schválené v roce 2011. Mamografický screening je určen bezpříznakovým ženám. Neexistují žádné důkazy pro doporučení screeningu prsu pouze ultrazvukem. Populační organizovaný mamografický screening byl zahájený ve třech lokalitách, v Kodani v roce 1991, v kraji Funen v roce 1993 a v obci Fredriksberg v roce 1994. Pokrývaly společně přibližně 20 % dánské populace žen ve věkovém intervalu 50-69 let. V roce 1999 byl přijatý zákon, aby mamografické vyšetření bylo pro všechny dánské ženy ve věku 50-69 let, ale jeho realizace začala až v roce 2007. V Dánsku byl preventivní interval mezi dvěma mamografickými vyšetřeními stanovený na 24 měsíců (± 3 měsíce). Sledování intervalu je považováno za důležitý faktor při zajišťování kvality screeningového programu (Njor 2020). Nadhodnocování (overdiagnóza) se v Dánsku považuje za potenciální negativní efekt screeningového programu a je definována jako identifikace nádorů, které by nebyly nalezeny u ženy, kdyby nechodila pravidelně na mamografický screening (Olsen 2006). Pro minimalizaci overdiagnózy se doporučuje, aby počet diagnostikovaných duktálních karcinomů in situ nebyl menší než 10 % a nebyl větší než 20 %, protože se odhaduje, že přibližně 30-50 % duktálních karcinomů in situ přeroste do invazivní formy nádoru. Cílem je identifikace především špatně diferencovaných ložisek typu duktálního karcinomu in situ (DCIS), která má potenciál snížit mortalitu u žen. Ženy v cílové populaci, které byly léčené pro karcinom prsu před více než 18 měsíci, můžou být podle doporučení uvedených pro screeningový program zařazené do screeningu (Utzon-Frank, 2011).

Irsko, prevence s mobilními a fixními mamografickými pracovišti

V současné době je v Irsku národní screeningový program pro ženy ve věku 50-65 let ve dvouletém intervalu. Vzhledem ke geografické poloze a zabezpečením přístupu k mamografickému preventivnímu vyšetření jsou pro screeningovou

mamografii v Irsku využívaná fixní a mobilní mamografická pracoviště. Rozšíření věkového intervalu na 47-73 let se zavádí v zemi postupně vzhledem k nedostatku kapacit. Studie na základě, kterých dochází k prodloužení intervalu, byly zaměřené na výsledky a efektivitu nákladů. V období 2000-2007 bylo provedeno 372 658 skrínigových mamografií u 178 147 žen. Z toho bylo 48 % prvovýšetření. Počet 717 invazivních intervalových karcinomů bylo diagnostikováno ve věku 50–64 (Mchugh, 2015).

Francie, prevence kombinací organizovaného a oportunního skrínigu

Mamografický skrínig ve Francii je bezplatný národní program organizovaný pro ženy ve věku 50-74 let. Preventivní vyšetření pozůstává z klinického vyšetření a mamografického vyšetření ve dvou standardních projekcích. Podmínkou kvality je nezávislé čtení mamografických snímků dvěma radiodiagnostiky. Souběžně existuje oportunní skrínig na doporučení rodinného lékaře nebo gynekologa. Situace kombinující oportunní a organizovaný skrínig vede k nadužívání preventivních vyšetření a často i nepravidelnosti intervalů mezi jednotlivými skrínigovými vyšetřeními. Tato situace zároveň způsobuje zvyšování efektivnosti nákladů na preventivní vyšetření (Ouédraogo, 2014).

Anglie s novým konceptem stratifikovaného skrínigu

Národní skrínigový program v Anglii byl zaveden od roku 1988 a původně byl pro ženy ve věku 50-64 let. Od roku 2005 se věkový interval rozšířil pro ženy od 50–70 let. V některých oblastech Velké Británie byla věková hranice rozšířena na ženy ve věku 47–49 let a 71–73 let, a to na základě výsledků studií dokazujících prodloužení věkové hranice u žen, které jsou v dobré zdravotní kondici. Aktuální britský Národní skrínigový program je standardní program s tříletým intervalem mamografických vyšetření bez ohledu na rizikové faktory u jednotlivých žen (Gray 2017). Nový koncept nazvaný stratifikovaný skrínig nebo personalizovaný skrínig, má nahradit existující standardní, univerzální Národní skrínigový program s cílem zlepšit prediktivní hodnotu detekce karcinomu. Rizikové faktory, které budou zohledněny u

personalizovaného skríníngu, zahrnují pozitivní rodinnou anamnézu, vysokou mamografickou denzitu prsní žlázy a modifikovatelné rizikové faktory (Moss, 2015). Zvýšení detekční míry v návaznosti na udržení relativní efektivnosti nákladů u skríníngového programu bude dosaženo změnou standardního protokolu mamografického vyšetření, v závislosti na faktorech, které jsou typické a personalizované pro každou vyšetřovanou ženu. Nevýhodou zavedení nebo jakékoliv změny Národního skríníngového programu má navíc příležitostné náklady (Szeto, 1996 a Gray, 2017 a Mittmann, 2015).

Nizozemsko s centralizovanou databází a s Centry pro diagnostiku karcinomu prsu

Ve vlámském skríníngovém programu karcinomu prsu jsou ženy ve věku 50–69 let zvané každé dva roky na bezplatné mamografické vyšetření. Standardně se mamografie provádí ve dvou projekcích kraniokaudální a mediolaterální pro každý prs. Zhotovené mamografické snímky interpretují dva nezávislí radiologové. První čtení se provádí přímo v mamodiagnostickém centru. Pak jsou snímky odeslány do Centra pro diagnostiku karcinomu prsu, kde je druhé čtení provedeno do 3 dnů bez jakýchkoliv znalostí výsledku prvního čtení. V případě neshody v interpretaci výsledku mezi dvěma radiodiagnostiky popisujícími mamografie Centrum pro diagnostiku karcinomu prsu organizuje třetí čtení, opět bez znalosti předchozích dvou výsledků. Toto středisko rovněž zadává všechny údaje preventivně vyšetřených žen do centralizované databáze "Heracles"-programu vlámského skríníngu karcinomu prsu (Timmermans, 2014).

Tyrolsko-Rakousko, prevence s nabízeným ultrazvukovým vyšetřením zdarma

Specifický přístup k mamografickému skríníngu byl zaveden v Tyrolsku v Rakousku mezi červnem 2008 a prosincem 2013 bylo doporučeno preventivní mamografické vyšetření pro ženy 40-69 let. Ženy se zdravotním pojištěním zahrnovaly 98 % populace. Ženy ve věku 40–59 let byly pozvány každoročně a ženy ve věku 60–69 let jednou za dva roky, na základě oficiálního seznamu pojištěných osob. Ženy byly

pozvány prostřednictvím osobního dopisu. Hlavní rozdíl mezi směrnicemi Evropské unie a kompatibilními mamografickými programy bylo v Tyrolsku zdarma nabízené doplňkové ultrazvukové vyšetření na základě indikace radiologa. Ultrazvukové vyšetření bylo provedeno přibližně u 70 % žen. Výsledkem této analýzy bylo, že organizovaný mamografický screeningový program v Tyrolsku byl spojený s významným snížením rizika pokročilých nádorů prsu o 17 % pro všechny stádia tumorů, pro nádory s rozměrem 20 mm a více o 28 % a pro metastatické tumory o 73 % (Oberaigner, 2017).

3.6 Mezinárodní variabilita v zachytu stádií karcinomu prsu

Existuje mezinárodní variabilita v zachytu jednotlivých stádií karcinomu prsu. V Anglii, v USA, Kanadě a Dánsku, více než tři čtvrtiny (76 % - 85 %) karcinomů prsu je diagnostikováno ve stadiu TI nebo TII. Převážná většina karcinomu prsu v Číně (74 %) je diagnostikována ve stadiu TI a TII. Pětileté přežití je v 81 %. Na rozdíl od Nigérie (77 %), Libye (66 %) a Malajsie (56 %), kde je u většiny žen diagnostikován karcinom prsu v pozdních stádiích TIII a TIV (Ferlay, 2019).

Nedostatečná edukace a minimální medializace onemocnění, omezený přístup k diagnostice, sociální překážky, odmítnutí nechat si vyšetřit prsa od lékaře – muže můžou způsobit zachyt karcinomu prsu v pozdním stadiu (Adib, 2009 a Albeshan, 2018). V některých latinskoamerických a arabských zemích byl dokumentovaný nádorový fatalismus – víra, že karcinom je vždy smrtelný a tato předpověď nemůže být změněna prostřednictvím jednotlivce.

4. Vlastní studie

Cílem preventivního mamografického vyšetření je diagnostika asymptomatických, nehmatných nádorů v prsu. Za dobu existence skrínungu se ve skrínungových centrech jednoznačně potvrdila jeho důležitost při včasné diagnostice maligních nádorů (Meyskens, 2016 a Breast cancer: prevention and control. *World Health Organization* [online]). S prodlužujícím se věkem žen při zachování dobré kvality života se ukazuje důležitost preventivních vyšetření u žen bez jednoznačně vymezené horní věkové hranice. Lze pozorovat, že počty žen mladších 45 let, které přicházejí na mamografické vyšetření v průběhu let stoupají. Mladší ženy podstupují vyšetření jak z preventivního hlediska (motivací je medializace nemoci, úmrtí na karcinom prsu v blízkém okolí, příprava na těhotenství), nebo z diagnostického hlediska (při hmatné rezistenci, sekreci z prsu, necyklických bolestech prsu atd.). Ženy mladší 45 let, nemají v ČR v současné době nárok na skrínungové vyšetření prsu. Za posledních 10 let pozorujeme stoupající počty nádorů u žen mladších 45 let, které mívají ve velké míře nepříznivé imunohistochemické parametry. Zavedení skrínungu pro ženy od 40 let by detekovalo nádorové změny v počátečním bezpříznakovém období a splnilo by očekávání, že mladá žena s karcinomem prsu bude pravděpodobně žít déle, protože onemocnění bylo diagnostikováno ve včasném dobře léčitelném stádiu (Buist, 2004 a Byrne, 1995).

Kohortová studie cílila na význam zavedení celoplošného pravidelného preventivního vyšetření u žen ve věku 40-45 let v době negativního nálezu nebo ještě nehmatných nádorových změn. Neméně důležitým výstupem bylo potvrzení, že prodloužením současného dvouletého intervalu ve vybraných věkových skupinách žen na interval tříletý, nebude docházet k nárůstu zachytu pozitivních nálezů.

4.1 Primární a sekundární veličiny

Primární veličinou byla míra incidence zachytu pozitivního nálezu během celé studie, tj. od 1.1.2008 do 31.12.2017. Sekundární veličinu reprezentovala proporce zachytu pozitivního nálezu ve sledovaném intervalu.

Za pozitivní nález (hodnocenou abnormalitu) byl považován výsledek z mamografického vyšetření BI-RADS 4+ tj. nález BI RADS 4 (4a, 4b, 4c) a BI-RADS 5 bez ohledu na konečný výsledek z doplňujícího histologického vyšetření. Pozitivní prediktivní hodnota (PPF) vyjadřuje pravděpodobnost, se kterou se vyskytoval pozitivní nález BI-RADS 4+ při mamografickém screeningovém vyšetření, vyjadřuje teda skutečný stav. Rozšířená pozitivní prediktivní hodnota (ePPF) vyjadřuje pravděpodobnost, s kterou se vyskytoval pozitivní nález BI-RADS 4+ rozšířený o skupinu nálezů BI-RADS 0 a 3 ve skupině sledovaných žen. V rámci čistoty analýzy, bylo potřeba rozšířit sledovanou pozitivní prediktivní hodnotu o nálezy BI-RADS 0 a BI-RADS 3 z toho důvodu, že tyto kategorie taky vyžadují doplňující vyšetření. Nálezy BI-RADS 0 a BI-RADS 3 se vyskytují častěji u mladších žen a jsou převážně způsobeny vyšší denzitou žlázy, která vede k vyšší diagnostické nejistotě. Pro analýzu senzitivity byly tak zkoumány další 3 skupiny, tj. BI-RADS 4+ BI-RADS 4+/0, BIRAD 4+/3 v rámci experimentálních veličin.

Z hodnocení byly vyřazené nálezy BI-RADS 6, známá malignita, protože tato kategorie nepatří do screeningových vyšetření. Závěr histologického nálezu nebyl taky předmětem zkoumání v této studii.

Ve studijních mamografických nálezech mělo první a druhé čtení vždy shodný definitivní výsledek popisu ložiskových změn hodnocených klasifikací BI-RADS. Klasifikace BI-RADS byla u ložiskových nálezů stanovena dvěma vyškolenými radiodiagnostiky, jejichž hodnocení probíhalo nezávisle na sobě a v případě, že nebylo dosaženo konsensu, bylo provedeno třetí čtení. Ženy s klasifikací BI-RADS 1 a BI-RADS 2 měly nález hodnocený jako negativní a benigní a pokračovaly v rutinním dvouletém screeningu bez dalšího doplňujícího vyšetření. Klasifikace nálezu BI-RADS 0 představovala neúplný výsledek, s možnou pravděpodobností karcinomu a vyžadovala další doplňující vyšetření do 1 měsíce. Kategorie hodnocení BI-RADS 3 označovala pravděpodobně benigní nález a vyžadovala další doplňující vyšetření nejpozději do 6 měsíců od screeningového vyšetření.

5. Metodika

Kohortová retrospektivní studie s názvem MAMOCO (MaMmographic Cohort study) byla provedená ze závěrů nálezů skrínigového mamografického vyšetření z databáze akreditovaného Mamografického centra v Praze 8, ve Fakultní nemocnici Bulovka. Byla použita kontinuálně sbíraná data z mamografického skrínigu od 1.1.2008 do 31.12.2017.

Studie byla schválena Etickou komisí Fakultní nemocnice Bulovka v Praze. Při zpracování kohortové studie byla uplatněna plná anonymizace subjektů v souladu s platnými zásadami GDPR. Anonymizace subjektů je po celou dobu celoplošného skrínigu využívána pro každoroční sběr a zpracování Validačních reportů povinných pro každé mamografické centrum, které bylo akreditováno MZ ČR pro skrínigové vyšetření prsu. Touto validací je zabezpečená kontrola kvality skrínigového procesu a následně při splnění všech předepsaných hodnotících parametrů je povolena reakreditace mamografického centra na období dalších 3 let.

5.1 Data management

Centrálním úložištěm dat mamografického skrínigového programu v České republice je databáze výsledků a nálezů jednotlivých mamografických center provozovaná Institutem biostatistiky a analýz (IBA MUNI). Data jsou sbírána každoročně v každém skrínigovém centru zvlášť a jejich zasílání v anonymizované formě probíhá ve dvou kolech. V prvním kole do konce března jsou odesílány aktuální záznamy. Následně se data centrálně kontrolují z hlediska integrity a jsou importována do centrální databáze. Důležitý je proces validace záznamů, se zachytem chybových záznamů, které jsou součástí validačního reportu, který obdrží každé skrínigové centrum. Opravená data centra opětovně zasílají ve druhém kole do konce prosince.

5.2 Studijní data

Databáze dat Mamografického centra FNB byla tvořena 2 zdroji, a to databází subjektů a databází záznamů.

Sbíraná data obsahovala všechny subjekty, které se zúčastnily alespoň jedné skriningové návštěvy od 1. ledna 2008 do 31. prosince 2017. Všechny vyšetřené ženy měly trvalé bydliště v Praze 8, Praze 9 nebo Praze – východ. V databázi bylo celkem 58 851 subjektů. Z této databáze byly vyřazeny cizinky a také muži, vyšetření preventivně při známé diagnóze gynekomastie. Po vyřazení zůstalo 55 299 žen (tj. 93,93 % z původní databáze). Dále z nich byly vyřazeny ženy, jejichž rodné číslo začínalo 00-09. Do skriningu byly zařazeny jen dospělé ženy a ženy ne starší 100 let. V konečné databázi subjektů po tomto vyřazení zůstalo celkem 55 192 žen, tj. 93,78 %. Z těchto žen byly vyřazeny ženy, které měly první mamografický nález pozitivní. Do studie bylo tedy zahrnuto celkem 36 548 žen tj. 58,4 % žen z komunity, s průměrným věkem při vstupním mamografickém vyšetření 57,8 let a průměrnou dobou sledování 4,1 roků (Tabulka č. 1).

Tabulka č. 1 Počet žen ve sledovaném období vstupujících do skriningu a jejich průměrný věk

Rok sledování	Počet žen	Průměrný věk \pm SD	Čas sledování (v měsících)	Čas sledování (v letech)
2008	8074	57,5 \pm 7,3	80,1 \pm 37,1	6,7 \pm 3,1
2009	7422	57,9 \pm 7,4	73,6 \pm 30,9	6,1 \pm 2,6
2010	3783	59,7 \pm 11,0	55,8 \pm 31,5	4,7 \pm 2,6
2011	2846	59,8 \pm 11,9	44,3 \pm 29,0	3,7 \pm 2,4
2012	3436	59,0 \pm 11,5	37,8 \pm 22,4	3,2 \pm 1,9
2013	3400	57,5 \pm 12,3	28,2 \pm 20,5	2,4 \pm 1,7
2014	2480	57,5 \pm 12,0	17,8 \pm 15,0	1,5 \pm 1,2
2015	2042	56,5 \pm 12,8	10,1 \pm 13,2	0,8 \pm 1,1
2016	1541	54,7 \pm 12,8	0,0 \pm 0,8	0,0 \pm 0,1
2017	1524	53,1 \pm 12,2	0,0 \pm 0,0	0,0 \pm 0,0
Total	36548	57,8 \pm 10,4	49,8 \pm 39,1	4,1 \pm 3,3

SD, směrodatná odchylka

Databáze všech mamografických nálezů za celou dobu existence Mamocentra FNB obsahovala celkem 383 380 záznamů. Do konečného zpracování byly zařazeny pouze mamografické nálezy ze sledovaného období od 1.1.2008 do 31.12.2017, tj. 159 561 záznamů. Z nich byly vybrány záznamy označené jako skriningová mamografie,

tj. 100 768 záznamů, nezávisle na počtu preventivních vyšetření. Do konečného zpracování bylo zařazeno celkem 100 768 záznamů. Počet vyřazených záznamů byl nižší než 20 %, proto tento zásah do výběru záznamů nemohl jakkoli ovlivnit výsledek studie.

Z mamografických nálezů ve sledovaném souboru v době zařazení, sledování, ukončení sledování podle očekávání převládal výsledek BI-RADS 1 nebo BI-RADS 2 jak v době zařazení do skríningu, tak při poslední návštěvě v rámci sledovaného období (Tabulka č.2).

Tabulka č. 2 Mamografické nálezy ve sledovaném souboru v době zařazení, sledování, ukončení sledování

Kategorie BI-RADS	Počet žen zařazených do studie N=36,548		Počet žen ve studii v době sledování N=33,483		Počty žen ve studii v době ukončení sledování N=26,279	
	Počty žen u nálezů BI-RADS	Proporce nálezů (95 % CI)	Počty žen u nálezů BI-RADS	Proporce nálezů (95 % CI)	Počty žen u nálezů BI-RADS	Proporce nálezů (95 % CI)
0-BI-RADS	1782	4,9 (4,7-5,1)	1554	4,6 (4,4-4,9)	711	2,7 (2,5-2,9)
1-BI-RADS	20409	55,8 (55,3-56,4)	18519	55,3 (54,8-55,8)	17712	67,4 (66,8-68,0)
2-BI-RADS	8570	23,4 (23,0-23,9)	8007	23,9 (23,5-24,4)	6289	23,9 (23,4-24,5)
3-BI-RADS	5285	14,5 (14,1-14,8)	4963	14,8 (14,4-15,2)	1036	3,9 (3,7-4,2)
4-BI-RADS	19	0,1 (0,0-0,1)	19	0,1 (0,0-0,1)	0	0,0 (0,0-0,0)
4a-BI-RADS	255	0,7 (0,6-0,8)	219	0,7 (0,6-0,7)	382	1,5 (1,3-1,6)
4b-BI-RADS	108	0,3 (0,2-0,4)	95	0,3 (0,2-0,3)	107	0,4 (0,3-0,5)
4c-BI-RADS	72	0,2 (0,2-0,2)	67	0,2 (0,2-0,3)	30	0,1 (0,1-0,2)
5-BI-RADS	48	0,1 (0,1-0,2)	40	0,1 (0,1-0,2)	12	0,0 (0,0-0,1)

CI, interval spolehlivosti

Samostatný nález BI-RADS 0 (nemožno rozhodnout) byl diagnostikován u 3102 žen ve dvou věkových skupinách 40-45 let a 45-50 let. Nejvyšší záchyt z malignity suspektních nálezů BI-RADS 4+5 byl ve skupině žen starších >70, kde bylo diagnostikováno celkem 179 nálezů a ve skupině premenopauzálních žen 45-50 let s 178 nálezy (Tabulka.č.3).

Tabulka č. 3 Proporce BI-RADS 4+5, BI-RADS 3 a BI-RADS 0 v celém souboru, včetně hrubého poměru šancí k referenční skupině žen 45-50 let

Věková kohorta	Počty subjektů			Hrubý poměr šancí (95 % CI)	Počty subjektů		Hrubý poměr šancí (95 % CI)	Počty subjektů		Hrubý poměr šancí (95 % CI)
	Celkem	BI-RADS 4+5	Proporce %		BI-RADS 3	Proporce %		BI-RADS 0	Proporce %	
<40	19	0	0,0 (0,0-17,6)	x	4	21,1 (6,1-45,6)	x	0	0,0 (0,0-17,6)	x
40-≤45	2410	32	1,3 (0,9-1,9)	0,63 (0,43-0,92)	545	22,6 (21,0-24,3)	0,75 (0,68-0,84)	291	12,1 (10,8-13,4)	1,10 (0,95-1,26)
45-≤50	8546	178	2,1 (1,8-2,4)	1	2385	27,9 (27,0-28,9)	1	950	11,1 (10,5-11,8)	1
50-≤55	4630	134	2,9 (2,4-3,4)	1,40 (1,12-1,76)	1061	22,9 (21,7-24,2)	0,77 (0,71-0,83)	408	8,8 (8,0-9,7)	0,77 (0,68-0,87)
55-≤60	5468	165	3,0 (2,6-3,5)	1,46 (1,18-1,81)	1031	18,9 (17,8-19,9)	0,60 (0,55-0,65)	411	7,5 (6,8-8,2)	0,65 (0,58-0,73)
60-≤65	6321	170	2,7 (2,3-3,1)	1,30 (1,05-1,61)	1047	16,6 (15,7-17,5)	0,51 (0,47-0,56)	467	7,4 (6,8-8,1)	0,64 (0,57-0,72)
65-≤70	4870	175	3,6 (3,1-4,2)	1,75 (1,42-2,17)	665	13,7 (12,7-14,7)	0,41 (0,37-0,45)	309	6,3 (5,7-7,1)	0,54 (0,47-0,62)
>70	4284	179	4,2 (3,6-4,8)	2,05 (1,66-2,53)	492	11,5 (10,5-12,5)	0,34 (0,30-0,37)	266	6,2 (5,5-7,0)	0,53 (0,46-0,61)
Total	36548	1033	2,8 (2,7-3,0)		7230	19,8 (19,4-20,2)		3102	8,5 (8,2-8,8)	

CI, interval spolehlivosti

5.3 Primární a sekundární cíl

Základním primárním cílem studie bylo zhodnotit, zda by ženy ve věku 40-45 let měly být rovněž součástí pravidelného plošného skríningu, to znamená, zda skrínigové mamografické vyšetření odhalí u bezpříznakových žen ve věku 40-45 let stejný nebo odlišný výskyt pozitivních mamografických nálezů. Nález BI-RADS 6 byl ve studii ignorován, protože označuje známou malignitu a nepatří do skríningu.

Riziko pozitivního záchytu bylo hodnoceno poměrem rizik (HR, hazard ratio), vypočítaný Coxovou regresí. Časově závislou veličinou byl výskyt pozitivního nálezu (BI-RADS 4,5) stanovený za celé období sledování subjektů od 1.1.2008 až do návštěvy stanovení pozitivního nálezu nebo do poslední studijní návštěvy.

Pro stanovení primárního cíle byla položena nulová hypotéza, která definovala stejné riziko záchytu pozitivního nálezu u žen ve věku 40-45 let ve srovnání s kontrolní skupinou žen ve věku 45-50 let. Nulová hypotéza byla vyjádřena takto $H_0: HR_{\text{testovaná}} = HR_{\text{referenční}}$. Pokud by byla nulová hypotéza prokázána, znamenalo by to, že také ženy ve věku 40-45 let by měly stejný přínos z pravidelného plošného mamografického skríningu. V opačném případě by mohly mít (pokud by $HR_{\text{testovaná}} > HR_{\text{referenční}}$) nebo nemusely mít přínos z preventivního vyšetření (pokud by $HR_{\text{testovaná}} < HR_{\text{referenční}}$).

Sekundárním cílem bylo zhodnotit, zda aktuálně platný 2letý interval skrínigových návštěv je optimální ve všech věkových skupinách, a zda by bylo možné ho případně prodloužit na 3letý interval. Prodloužení aktuálně platného 2letého intervalu v mamografickém skríningu na delší interval by bylo možné jenom při potvrzení, že se nezvyšuje riziko záchytu pozitivních nálezů BI RADS 4+.

Pro stanovení sekundárního cíle byla definovaná nulová hypotéza, která stanovila shodný záchyt pozitivního nálezu při tříletém i dvouletém intervalu. Zhoda byla prokazována poměrem šancí takto: $H_0: OR_{3\text{letý}} = OR_{2\text{letý}}$. Pokud by toto nebylo prokázáno, pak by platila alternativní hypotéza, tj. $H_1: OR_{3\text{letý}} \neq OR_{2\text{letý}}$.

Sekundární cíl byl hodnocen poměrem šancí vypočteným z logistické regrese. Byl analyzován soubor stratifikovaných intervalů nezávisle na subjektu s podmínkou, že na počátku každého intervalu byl nález negativní nebo benigní, to znamená BI-RADS 1 a 2, které nevyžadovaly další doplňující vyšetření.

5.4 Statistické metody a analýzy

Riziko karcinomu prsu bylo hodnoceno pomocí prediktivního nálezu (PPF). Coxova regrese byla použita k hodnocení míry výskytu PPF u žen ve věku 40-45 let ve srovnání se staršími. Kontrolní skupinu tvořily ženy ve věku 45-50 let.

Binární veličiny jako sex, BI-RADS byly hodnoceny počtem a proporcemi, včetně 95 % intervalu spolehlivosti (95 % CI). Kontinuální veličiny jako věk, délka

doby dosledování byly hodnoceny průměrem včetně směrodatné odchylky a případně mediánem, doplněným interkvartilovým rozpětím – IQR), včetně směrodatné odchylky. Kontinuální veličiny byly stratifikovány podle věkových kohort nebo délky intervalu, které byly dále zpracovány podobně jako dichotomické veličiny.

Ukazatel asociace primárního cíle byl poměr rizik (hazard ratio), který byl adjustován věkovými kohortami. Hrubý poměr rizik byl vyjádřen IRR (neboli incidence rate ratio, tj. poměr incidenčních měr). Oprávněnost Coxovy regrese byla testována testem proporcionálních rizik.

Ukazatelem asociace sekundárního cíle byl poměr šancí, vyjádřený jako hrubý nebo adjustovaný pomocí logistické regrese. Adjustace byla vedena pro věkové kohorty a délky intervalu mezi dvěma po sobě jdoucími skrínigovými návštěvami. Jako referenční skupina byla zvolena věková kohorta žen 45-50letých s 2letým intervalem mezi dvěma skrínigovými návštěvami.

Pro hodnocení obou cílů byly všechny ženy ve studii ve věku 40-70 let stratifikovány do 5letých kohort <40 let, 40 - ≤45 let, 45 - ≤50 let, 50 - ≤55 let, 55 - ≤60 let, 60 - ≤65 let, 65 - ≤70 let. Ženy starší >70 let byly hodnoceny v jedné kohortě. Ze studie byly vyloučeny ženy s nálezem BI-RADS 0,3,4,5 a 6 při prvním mamografickém skrínigovém vyšetření, stejně tak ženy s pouze jedním skrínigovým vyšetřením ve sledovaném období. Incidence prediktivního pozitivního nálezu (IR-PPF) a incidence rozšířeného prediktivního pozitivního nálezu (IR-ePPF) byly vyjádřeny na 1000 osoba-rok (py). Byla přijata konzervativní hladina významnosti, tj. 0,05, která připouští 5 % chybu výsledku. Síla výsledku byla ověřena testem porovnávajícím dvě nezávislé incidence, v testované skupině žen ve věku 40–45 let a v kontrolní skupině žen ve věku 45-50 let. Intervaly mezi 2 skrínigovými návštěvami byly stratifikovány následovně, ≤24 měsíců, 24 - ≤30 měsíců, 30 - ≤36 měsíců a > 36 měsíců. Hodnota prediktivního pozitivního nálezu a rozšířeného prediktivního pozitivního nálezu byla stanovena pro ženy stratifikované do 5letých skupin v každé skupině intervalů. Bylo použito celkem 100 768 záznamů, přičemž interval screeningu byl hodnocen nezávisle na počtu vyšetření, které absolvovala každá žena ve sledovaném období. K posouzení, zda prodloužený screeningový interval pro každou věkovou skupinu může zvýšit prediktivní pozitivní hodnotu, byl použit poměr šancí (OR) vypočítaný pomocí logistické regrese. Byla vytvořena referenční skupina žen ve

věku 40–50 let, která byla vyšetřována v intervalu 24–30 měsíců. Pro přísnější posouzení výsledku byla přijata hladina významnosti této analýzy 0,20, která zvýšila citlivost výsledku a tím přispěla k odhalení možného podhodnocení.

Kontinuální data byla prezentována pomocí parametrů deskriptivní statistiky, tj. průměrné hodnoty včetně standardní odchylky. Kategoriální proměnné byly prezentovány počtem a proporcí s 95 % intervalem spolehlivosti.

Všechny analyzované kohorty subjektů představovaly 58,4 % žen ze stejné komunity. Do studie byly zařazeny ženy s negativním nebo benigním výchozím mamografickým nálezem. Srovnatelnost kohort podle pohlaví (pouze ženy) a bydliště byla podobná. Doba sledování subjektů byla nejméně 2 roky. Procento vyloučených subjektů z analýzy nebylo vyšší než 20 %.

Statistické analýzy byly provedeny za použití biostatistického softwaru Prism 8 (GraphPad Software, Inc., La Jolla, California, USA) a STATA verze 15.1 (StatCorp, Lakeway Drive, Texas, USA).

5.5 Hodnocení kvality studie dle skóre NOS

K hodnocení kvality kohortové studie byla použita metodika skórování: Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale. Pro tyto účely byl věk považován za expozici. Srovnatelnost kohort byla hodnocena podle pohlaví jako hlavního faktoru a dodatečného faktoru – rezidence. Ženy ve studii představovaly 58,4 % žen pocházejících ze stejné komunity, ve které byly zastoupené všechny věkové kohorty žen. Dostatečná délka doby dosledování byla 4 roky a ztráta dosledovaných subjektů mohla být menší než 25 %.

Skóre výběru byly 4 body, srovnatelnosti kohort 1 bod, záchytu ve skríningu byly 2 body. Celkový počet bodů dosahoval maximálních 7 bodů (Wels, 2019). Studii lze hodnotit jako vysoce kvalitní.

6. Výsledky

6.1 Demografická charakteristika souboru

Ve sledovaném období se preventivního mamografického vyšetření v akreditovaném mamografickém centru FNB zúčastnilo 36 548 žen. Tento počet představoval 58,4 % všech žen z komunity s negativním nebo benigním nálezem vstupujících do skrínungu ve sledovaném období. Dosažené vzdělání a sociální postavení žen nebyly cílem zkoumání této studie. Počet žen, které absolvovaly první skrínungové vyšetření, se snížil z 8 074 v roce 2008 na 1 524 žen v roce 2017 (Tabulka č.3). Průměrný věk žen mezi prvním a posledním rokem studie významně poklesl z 57,5 let na 53,1 let. Průměrná doba sledování jedné ženy ve skrínungu ve sledovaném období od 1.1.2008 - 31.12.2017 byla 4,2 let.

Ženy ve věku 45-70 let, které byly skrínungově vyšetřené, byly rozdělené v 5letých věkových kohortách. Procentuální proporce byla 64 %, 86 %, 78 %, 73 % a 72 %. Nejnižší účast ve skrínungu měly ženy ve věku 40-45 let a to 7,4 %. Důvodem nižší účasti je fakt, že tyto ženy si preventivní vyšetření buď plně hradily nebo ho měly hrazené v rámci doplňkového programu, který se lišil u jednotlivých zdravotních pojišťoven. Zajímavým poznatkem bylo, že rutinního mamografického vyšetření se zúčastnilo pouze 49,8 % žen starších než 70 let, které mají skrínungové vyšetření plně hrazeno. Celkem 7 569 žen během sledovaného období podstoupilo pouze jedno vyšetření, a proto nemohly být zahrnuté do studi.

6.2 Pozitivní prediktivní nálezy

Do studie byly zařazeny ženy pouze s negativním nebo benigním nálezem při prvním skrínungovém vyšetření. Pozitivní prediktivní nález = nález pravděpodobně maligní (BI-RADS 4+) byl hodnocen u 36 548 žen zařazených do studie na základě výsledku jejich prvního mamografického vyšetření. V případě, že žena měla z prvního hodnoceného mamografického vyšetření nález označený jako BI-RADS 0, 3, 4, 5 byla vyřazena ze studie. Vyřazeny byly i nálezy označené BI-RADS 6, protože označují

známou malignitu a nepatří do skríníngu. Počet vyřazených žen s pravděpodobně maligním nálezem byl při prvním skríníngovém vyšetření nízký a dosahoval 1,4 %. Vyšší počet všech nálezů BI RADS 4 a 5 byl v období adresného zvaní na vyšetření v letech 2014-2017. V roce 2017 dosahovala jeho prevalence hodnotu 2,5 %. Adresné zvaní bylo organizováno v ČR formou zvacích dopisů zasílaných zdravotními pojišťovnami. Nález nemožno rozhodnout byl během prvního skríníngového vyšetření diagnostikován u 4,9 % žen a nález pravděpodobně benigní u 14,5 % (Tabulka č.4). Vyšší počet pravděpodobně benigních nálezů, než nálezů nemožno rozhodnout záleží nejenom od denzity žlázy, ale aj od erudice lékařů hodnotících mamografické snímky. Vyšší počet nálezů nemožno rozhodnou sekundárně může poukazovat na méně zkušené mamodiagnostiky.

Tabulka č. 4 Prevalence nálezů BI-RADS na základě výsledku prvního mamografického vyšetření

Rok 1. skrínigové návštěvy	Počet žen	Průměrný věk \pm SD ¹ (v letech)	Doba sledování \pm SD (v letech)	Základní nález při 1. skrínigové návštěvě					
				BI-RADS 4 a 5		BI-RADS 3		BI-RADS 0	
				n ²	Prevalence (95 % CI ³)	n	Prevalence (95 % CI)	n	Prevalence (95 % CI)
2008	8074	57,5 \pm 7,3	6,7 \pm 3,1	65	0,8 (0,6-1,0)	1052	13,0 (12,3-13,8)	376	4,7 (4,2-5,1)
2009	7422	57,9 \pm 7,4	6,1 \pm 2,6	71	1,0 (0,7-1,2)	885	11,9 (11,2-12,7)	209	2,8 (2,5-3,2)
2010	3783	59,7 \pm 11,0	4,7 \pm 2,6	46	1,2 (0,9-1,6)	635	16,8 (15,6-18,0)	141	3,7 (3,1-4,4)
2011	2846	59,8 \pm 11,9	3,7 \pm 2,4	58	2,0 (1,6-2,6)	467	16,4 (15,1-17,8)	94	3,3 (2,7-4,0)
2012	3436	59,0 \pm 11,5	3,2 \pm 1,9	65	1,9 (1,5-2,4)	528	15,4 (14,2-16,6)	183	5,3 (4,6-6,1)
2013	3400	57,5 \pm 12,3	2,4 \pm 1,7	43	1,3 (0,9-1,7)	633	18,6 (17,3-20,0)	190	5,6 (4,8-6,4)
2014	2480	57,5 \pm 12,0	1,5 \pm 1,2	46	1,9 (1,4-2,5)	450	18,1 (16,6-19,7)	160	6,5 (5,5-7,5)
2015	2042	56,5 \pm 12,8	0,8 \pm 1,1	46	2,3 (1,7-3,0)	313	15,3 (13,8-17,0)	201	9,8 (8,6-11,2)
2016	1541	54,7 \pm 12,8	0,0 \pm 0,1	24	1,6 (1,0-2,3)	198	12,8 (11,2-14,6)	164	10,6 (9,1-12,3)
2017	1524	53,1 \pm 12,2	0,0 \pm 0,0	38	2,5 (1,8-3,4)	124	8,1 (6,8-9,6)	64	4,2 (3,2-5,3)
Total	36548	57,8 \pm 10,4	4,2 \pm 3,3	502	1,4 (1,3-1,5)	5285	14,5 (14,1-14,8)	1782	4,9 (4,7-5,1)

SD¹ střední odchylka, 95 %, n² počet nálezů, CI³ interval spolehlivosti

6.2.1 Míra incidence BI-RADS 4+ (primární cíl)

Výskyt nově diagnostikovaných pravděpodobně maligních nálezů (BI-RADS 4+) byl u žen ve věku 40- 45let sice nižší (225 případů na 100 000 žen ve skrínigu), ale statisticky se významně nelišil od kontrolní skupiny 45-50 let. To, že nebyl statisticky významný rozdíl mezi zachytem pravděpodobně maligního nádoru prokazovala p-hodnota získaná z Coxovy regrese. (Tabulka č. 5). Tento výsledek

potvrdil platnost nulové hypotézy s více než 90 % silou testu. Nulová hypotéza byla přijata, protože bylo potvrzeno, že ženy ve věku 40-45 let by měly z pravidelného plošného skrínungu stejný prospěch jako ženy v kontrolní skupině ve věku 45-50 let. Zjištěný výskyt nově diagnostikovaných pravděpodobně maligních nádorů u mladších žen podporuje hypotézu snížení dolní věkové hranice u žen vstupujících do současného skrínungu.

U žen postmenopauzálních ve věkové skupině 65-70 let a žen starších 70 let byl zjištěn nejvyšší výskyt pravděpodobně maligního nálezu, tj. vyšší než 450 případů na 100 000 žen ve skrínungu. Tento závěr rovněž potvrzoval vyšší riziko odhalení pravděpodobně maligního nálezu (PPF) ve srovnání s kontrolní skupinou žen ve věku 45-50 let. (Tabulka č.5). U žen starších 70 let nejrizikovějším faktorem vzniku karcinomu prsu je věk, a to je jeden z důvodů, aby horní věková hranice pro skrínung nebyla ohraňována dosažením určitého věku.

Tabulka č. 5 Míra incidence BI-RADS 4+ podle věkových kohort, IRR (poměr incidenčních měr) a aHR (adjustovaný poměr rizik) včetně intervalu spolehlivosti 95 % CI

Věk (roky)	Počet subjektů	BI-RADS	Osoba / rok	Míra incidence / 100.000	IRR	aHR	p*
<40	6	0	43,4			x	x
40-≤45	1251	13	5775,5	225 (131-388)	0,68 (0,35-1,21)	0,75 (0,42-1,33)	0,316
45-≤50	5947	105	31696,1	331 (274-401)	1	1	
50-≤55	3670	83	23475,2	354 (285-438)	1,07 (0,79-1,44)	0,94 (0,70-1,25)	0,657
55-≤60	4477	98	28663,4	342 (280-417)	1,03 (0,78-1,37)	0,92 (0,70-1,22)	0,577
60-≤65	5147	94	32214,5	292 (238-357)	0,88 (0,66-1,17)	0,80 (0,60-1,06)	0,114
65-≤70	3553	93	20280,7	459 (374-562)	1,38 (1,04-1,85)	1,34 (1,01-1,76)	0,043
>70	2228	45	9598,2	469 (350-628)	1,42 (0,98-2,03)	1,73 (1,21-2,45)	0,002

*) p-hodnota z Coxovy regrese

6.2.2 Míra incidence BI-RADS 4, 5, 0, 3 (primární cíl)

Pro analýzu senzitivity primárního cíle byly použity experimentální veličiny. Pokud byl pravděpodobně maligní nález rozšířen o nález BI-RADS 0 (tj. nemožnost rozhodnout) a BI-RADS 3 (tj. pravděpodobně benigní), výsledky ukázaly, že u mladších žen ve srovnání se staršími ženami bylo zjištěno více nejistých nálezů, které potřebovaly následně další doplňující vyšetření.

Ve věku 45-50 let byl nejvyšší záchyt nálezů označovaných jako pravděpodobně benigní (BI-RADS 3), který dosahoval až 2 775 případů na 100 000 žen ve skríningu. Druhý nejvyšší záchyt tohoto výsledku byl diagnostikován u žen ve věku 40-45 let, kde počet nových nálezů dosahoval až 2 711 případů na 100 000 žen ve skríningu. U žen premenopauzálních a menopauzálních přetrvává vyšší denzita žlázy, je častější sumace žlázových struktur, není zvláštností ani mikrocystická přestavba žlázy, a to vše přispívá k častější diagnostice nejednoznačných nálezů. Naopak u žen starších 70 let byl potvrzen nižší výskyt nových pravděpodobně benigních nálezů, který představoval 1 277 případů na 100 000 žen ve skríningu. Toto zjištění podporuje fakt, že u starších žen je žláza převážně tuková s vysokou mamografickou senzitivitou, která vysvětluje nižší počet těchto nálezů (Tabulka č. č.6).

Tabulka č. 6 Míra incidence BI-RADS 3 podle věkových kohort, IRR a (poměr incidenčních měr) a aHR (adjustovaný poměr rizik) včetně intervalu spolehlivosti 95 % CI

Věk (roky)	Počet subjektů	BI-RADS 3	Osoba / rok	Míra incidence / 100.000	IRR	aHR	p*
<40	4	0	30,9			x	x
40-≤45	986	115	4242,3	2711 (2258-3254)	0,98 (0,79-1,19)	1,00 (0,82-1,22)	0,967
45-≤50	4592	637	22957,7	2775 (2567-2999)	1	1	
50-≤55	3106	429	18779,5	2284 (2078-2511)	0,82 (0,73-0,93)	0,80 (0,71-0,91)	<0,001
55-≤60	3933	446	24066,7	1853 (1689-2033)	0,67 (0,59-0,75)	0,65 (0,58-0,74)	<0,001
60-≤65	4625	469	27935,1	1679 (1534-1838)	0,61 (0,54-0,68)	0,59 (0,52-0,66)	<0,001
65-≤70	3202	270	17874,3	1511 (1341-1702)	0,54 (0,47-0,63)	0,54 (0,47-0,62)	<0,001
>70	2022	110	8616,3	1277 (1059-1539)	0,46 (0,37-0,56)	0,47 (0,38-0,57)	<0,001

*) p-hodnota z Coxovy regrese

V případě, že došlo k rozšíření pravděpodobně benigního nálezu o nález nemožno rozhodnout (BI-RADS 3+ 0) byl potvrzen nejvyšší záchyt nálezu u nejmladších vyšetřovaných žen ve věku 40-45 let. Výskyt nově diagnostikovaných nálezů dosahoval až 4 244 případů na 100 000 žen ve skríningu, zatímco u nejstarších sledovaných žen (>70 let) byla výskyt nových nálezů 1 895 případů na 100 000 žen ve skríningu. Tyto výsledky byly opět potvrzením rutinní každodenní praxe (Tabulka č. 7).

Výsledky analýzy senzitivity potvrdily, že záchyt pravděpodobně benigních nálezů a nálezů nemožno rozhodnout se mezi skupinami žen ve věku 40-45 let a 45-50 let významně nelišil, a proto tento výsledek potvrdil platnost primárního cíle studie.

Při hodnocení preventivních mamografií u žen mladších 50 let bylo významně více výsledků, které vyžadovaly doplňující vyšetření buď do 1 měsíce nebo do 6 měsíců (Tabulka č. 7). Tato nejistota byla daná minimální nebo žádnou redukcí fibroglandulární tkáně prsu. Vyšší denzita žlázy je daná fyziologicky v mladším věku, nebo je geneticky podmíněná, nebo vzniká vlivem hormonálních či jiných faktorů. (Boyd, 2005 a Aiello, 2007).

Tabulka č. 7 Míra incidence BI-RADS 3+0 podle věkových kohort, IRR a (poměr incidenčních měr) a aHR (adjustovaný poměr rizik) včetně intervalu spolehlivosti 95 % CI

Věk (roky)	Počet subjektů	BI-RADS 3+0	Osoba / rok	Míra incidence / 100.000	IRR	aHR	p*
<40	4	0	30,9			x	x
40-≤45	886	161	3793,8	4244 (3636-4953)	1,11 (0,93-1,31)	1,15 (0,97-1,37)	0,096
45-≤50	4241	806	20996,0	3839 (3583-4113)	1	1	
50-≤55	2963	529	17671,2	2994 (2749-3260)	0,78 (0,70-0,87)	0,74 (0,67-0,83)	<0,001
55-≤60	3784	560	22921,2	2443 (2249-2654)	0,64 (0,57-0,71)	0,61 (0,55-0,68)	<0,001
60-≤65	4460	617	26616,6	2318 (2142-2508)	0,60 (0,54-0,67)	0,58 (0,52-0,64)	<0,001
65-≤70	3102	364	17149,3	2123 (1915-2352)	0,55 (0,49-0,63)	0,54 (0,48-0,61)	<0,001
>70	1956	157	8284,4	1895 (1621-2216)	0,49 (0,41-0,59)	0,52 (0,43-0,61)	<0,001

Nejvyšší výskyt nových pravděpodobně maligních nálezů a nálezů nemožno rozhodnout byl u žen ve věku 60-65 let a to 30 744 nálezů na 100 000 žen ve skríníngu. Tento výsledek byl očekáván, protože koresponduje s běžnou praxí mamocentra. Důležitým zjištěním byl druhý nejvyšší záchyt těchto nálezů u žen ve věku 45-50 let a to 29 313 na 100 000 žen ve skríníngu. V obou případech se jednalo o ženy premenopauzální a postmenopauzální, u kterých se potvrdil očekávaný vyšší záchyt pravděpodobně maligního nálezů a nálezů nemožno hodnotit. U žen starších 70 let byl nejnižší počet diagnostikovaných nových nálezů BI-RADS4+ a 0, který představoval 9242 případů na 100 000 žen ve skríníngu (Tabulka č.8).

Tabulka č. 8 Míra incidence BI-RADS 4+ a 0 podle věkových kohort, IRR a (poměr incidenčních měr) a aHR (adjustovaný poměr rizik) včetně intervalu spolehlivosti 95 % CI

Věk (roky)	Počet subjektů	BI-RADS 4+ a 0	Osoba / rok	Míra incidence / 100.000	IRR	aHR	p*
<40	6	0	43,4	0	x	x	x
40-≤45	1151	102	5230,9	1950 (1606-2368)	1,13 (0,90-1,40)	1,23 (0,99-1,52)	0,061
45-≤50	5596	506	29313,8	1726 (1582-1883)	1	1	
50-≤55	3527	275	22155,2	1241 (1103-1397)	0,72 (0,62-0,83)	0,65 (0,56-0,76)	<0,001
55-≤60	4328	300	27289,4	1099 (982-1231)	0,64 (0,55-0,74)	0,58 (0,50-0,67)	<0,001
60-≤65	4982	323	30744,4	1051 (942-1172)	0,61 (0,53-0,70)	0,56 (0,49-0,64)	<0,001
65-≤70	3453	230	19486,8	1180 (1037-1343)	0,68 (0,58-0,80)	0,66 (0,56-0,77)	<0,001
>70	2162	115	9242,0	1244 (1036-1494)	0,72 (0,58-0,88)	0,83 (0,68-1,02)	0,079

*) p-hodnota z Coxovy regrese

Byl prokázán statisticky nevýznamný rozdíl ve výskytu nálezů BI-RADS 4 a 5 mezi skupinou žen ve věku 40-45 let a kontrolní skupinou. Pravděpodobně maligní nález (BI-RADS 4 a 5) u žen ve věku 40-45 let představoval 2,3 na 1 000 osoba-roků. V kontrolní skupině žen ve věku 45-50 let tato hodnota dosáhla hodnotu 3,3 na 1 000 osoba-roků. (Tabulka č. 9). Více než 80 % síla testu umožnila zjištěný výsledek považovat za oprávněný, tj. velikost souboru byla dostatečná.

Při srovnání kontrolní skupiny žen a žen starších 65 let byl počet nových pravděpodobně maligních nálezů významně vyšší u žen starších a dosahoval 4,6 na 1 000 osoba-roků. Tímto byl potvrzen význam účasti žen starších 65 let ve skríningu.

Tabulka č. 9 Míra incidence PPF a upravený poměr rizik včetně 95 % intervalu spolehlivosti

Skupiny podle věku (roky)	PPF ¹			
	N ²	py ³	IR-PPF ⁴ (na 1 000 osoba rok)	aHR ⁵ (95% CI ⁶)
>40-45	13	5776	2,3 (1,3-3,9)	0,75 (0,42-1,33)
>45-50	105	31696	3,3 (2,7-4,0)	1 ⁹
>50-55	83	23475	3,5 (2,9-4,4)	0,94 (0,70-1,25)
>55-60	98	28663	3,4 (2,8-4,2)	0,92 (0,70-1,22)
>60-65	94	32215	2,9 (2,4-3,6)	0,80 (0,60-1,06)
>65-70	93	20281	4,6 (3,7-5,6)	1,34* (1,01-1,76)

PPF¹ pozitivní prediktivní hodnota; N², počet mamografických nálezů; py³ osoba/rok; IR-PPF⁴, incidence PPF; aHR⁵, adjustovaný poměr rizik; CI⁶, interval spolehlivosti; kontrolní kohorta⁹; ** p- hodnota vypočítaná Coxovou regresí p<0.05; **p<0.01; *** p<0.001.

Benefit z preventivního vyšetření žen ve věku 40-45 let potvrzuje podobný výsledek výskytu nových případů rozšířené pozitivní prediktivní hodnoty t.j. nálezů BI-RADS 4,5,0,3 v této skupině. Mezi skupinou testovanou a kontrolní nebyl prokázán rozdílný výskyt sledované hodnoty. Výskyt nálezů BI-RADS 4,5,0,3 byl nečastější u mladších žen ve věku 40- 45let, kde počet nových nálezů dosahoval nejvyšší hodnotu 42,44 na 1000 osoba-roků ve srovnání s ostatními věkovými kohortami (Tabulka č.10). U mladších žen jsou častější nejednoznačné nálezy vzhledem k nižší senzitivitě mamografického vyšetření. Rozšířená prediktivní hodnota t.j zjištěný počet nových pravděpodobně maligních nálezů, pravděpodobně benigních a nejednoznačných nálezů, byla 5–18krát vyšší než incidence pozitivní prediktivní hodnoty v závislosti na věkové skupině (Tabulka č.9,10).

Tabulka č. 10 Míra incidence ePPF a upravený poměr rizik včetně 95 % intervalu spolehlivosti

Skupiny podle věku (roky)	ePPF ¹			
	N ²	py ³	IR-ePPF ⁶ (na 1,000 py)	aHR ⁴ (95 % CI)
>40-45	161	3794	42 (36-50)	1,15 (0,97-1,37)
>45-50	806	20996	38 (36-41)	1 ⁹
>50-55	529	17671	30 (27-33)	0,74*** (0,67-0,83)
>55-60	560	22921	24 (22-27)	0,61*** (0,55-0,68)
>60-65	617	26617	23 (21-25)	0,58*** (0,52-0,64)
>65-70	364	17149	21 (19-24)	0,54*** (0,48-0,61)

ePPF¹, rozšířená pozitivní prediktivní hodnota; N², počet mamografických nálezů; py³ osoba/rok; aHR⁴, adjustovaný poměr rizik; CI⁵, interval spolehlivosti; IR-ePPF⁶ incidence ePPF; kontrolní kohorta⁹; * p- hodnota vypočítaná Coxovou regresí p<0.05; **, p<0.01; ***, p<0.001.

6.3 Propoporce BI-RADS 4+ (sekundární cíl)

K povrzení vytýčeného sekundárního cíle byla provedena analýza hodnotící vliv věku skrínovaných žen na výskyt pravděpodobně maligního nálezu (BI-RADS 4+) a délky intervalu.

Sekundárním cílem studie bylo zjistit optimální interval mezi po sobě následujícími skríningovými vyšetřeními, ve kterém by nedocházelo k nárustu nově diagnostikovaných pravděpodobně maligních nálezů a potvrzení, že lze používaný 2letý interval bezpečně prodloužit. Ve věku 40-50 let byl počet nových pravděpodobně maligních nálezů 0,8% v intervalu kratším než 24 měsíců po předchozím skríningovém vyšetření a 1,2% u žen ve věku 50-60 let. Hodnota byla v uvedených věkových kohortách stabilní po dobu 12 měsíců, protože bylo potvrzeno, že se nelišila mezi screeningovými intervaly 24–30 a 30–36 měsíců. Bylo prokázáno, že v intervalu kratším než 36 měsíců od předcházejícího mamografického vyšetření se výskyt pravděpodobně maligního nálezu u žen ve věku 40-60 let významně nelišil. (Tabulka č.11).

Pro optimalizaci skrínigových intervalů bylo důležité zjištění zvýšení výskytu pravděpodobně maligních nálezů (BI-RADS4+) u žen ve věku 40-50let na 1,1% pokud u nich interval následujícího mamografického skrínigového vyšetření přesáhl 36 měsíců. Poměr šancí 1,6 představoval 73% zvýšení míry výskytu pravděpodobně maligního nálezu u žen starších 40 let, vyšetřovaných v intervale delším než 36 měsíců. Z tohoto zjištění vyplývá, že prodloužení skrínigového intervalu u žen starších 40 let nad 36 měsíců by znamenalo větší počet pravděpodobně maligních nálezů, nebo záchyt nádorů v pokročilejším stádiu nemoci.

U žen starších než 70 let se pravděpodobně maligní nález vyskytoval nejvíce a to v 1,2%, v intervalu 24–30 měsíců po předchozím skrínigovém vyšetření. Poměr šancí byl pozorován jako nejvyšší hodnota 1,72% (Tabulka č.11).

Výsledky ukázaly, že většina všech preventivních vyšetření probíhala v intervalu mezi 24-36 měsíci, tj. do 3 let od předešlého skrínigu. Oproti intervalu do 2 let nebyl v intervalu do 3 let zjištěn vyšší výskyt pravděpodobně maligního nálezu (BI-RADS 4+).

Tabulka č. 11 Míra výskytu pozitivního prediktivního nálezu (PPF) a poměr šancí (OR) k referenční skupině pro každou věkovou skupinu a skupinu intervalů

Věk (roky)	Skríningový interval (měsíce)	PPF			
		Počet žen	Míra výskytu (95 % CI)	OR (80 % CI)	p*
>40-50	≤24	392	0,8 (0,2-2,2)	1,1 (0,5-2,3)	0,923
	>24-30	11749	0,7 (0,6-0,9)	1	
	>30-36	1889	0,6 (0,3-1,0)	0,8 (0,5-1,2)	0,497
	>36	1658	1,1 (0,7-1,8)	1,6 (1,1-2,2)	0,069
>50-60	≤24	503	1,2 (0,4-2,6)	1,7 (1,0-2,9)	0,235
	>24-30	17251	0,8 (0,6-0,9)	1,1 (0,9-1,3)	0,686
	>30-36	2116	0,8 (0,5-1,3)	1,1 (0,8-1,6)	0,692
	>36	2110	1,2 (0,8-1,8)	1,7 (1,3-2,3)	0,017
>60-70	≤24	155	0,0 (0,0-2,4)		
	>24-30	17523	0,8 (0,7-0,9)	1,1 (0,9-1,3)	0,539
	>30-36	2116	0,6 (0,3-1,0)	0,8 (0,6-1,2)	0,568
	>36	2020	1,7 (1,2-2,4)	2,4 (1,8-3,1)	<0,001
>70	≤24	13	0,0 (0,0-24,7)		
	>24-30	3073	1,2 (0,9-1,7)	1,7 (1,3-2,2)	0,007
	>30-36	447	0,9 (0,2-2,3)	1,2 (0,6-2,4)	0,689
	>36	392	0,8 (0,2-2,2)	1,1 (0,5-2,2)	0,934

*) p-hodnota z Coxovy regrese

6.3.1 Proporce nálezů BI-RADS 4,5,0,3 (sekundární cíl)

Pro analýzu sensitivity sekundárního cíle byly použité experimentální veličiny. Při rozšíření diagnostiky pravděpodobně maligních o nálezy nemožno rozhodnout a pravděpodobně benigní nálezy se počet těchto nově diagnostikovaných nálezů se u žen ve věku 40-50let nelišil napříč intervaly mezi dvěma skríningovými vyšetřeními. U žen starších 50 let byla zjištěna signifikantně nižší hodnota záchytu novědiagnostikovaných nálezů definovaných jako rozšířená pozitivní prediktivní hodnota a to ve všech intervalech ve srovnání s touto hodnotou v kontrolní skupině. Zjistěný nižší výskyt nálezů BI-RADS4+ 0, 3 byl podmíněný méně často se vyskytujícím nálezem BI-RADS 0 a 3 u skupiny žen starších 50 let, co potvrzuje

předpoklad, že u žen starších 50let dochází k redukcí žlázy a tím dochází ke zvýšení mamografické sensitivity popisovaných nálezů. Počet novědiagnostikovaných nálezů definovaných jako rozšířený prediktivní nález klesal se stoupajícím věkem (Tabulka č.12).

Tabulka č. 12 Míra výskytu rozšířené prediktivní hodnoty (ePPF) a poměr šancí (OR) k referenční skupině pro každou věkovou skupinu a skupinu intervalů

Věk (roky)	Skriningový interval (měsíce)	ePPF			
		Počet žen	Míra výskytu (95 % CI)	OR (80 % CI)	P
>40-50	≤24	230	10,4 (6,8-15,1)	1,0 (0,8-1,4)	0,905
	>24-30	7004	10,2 (9,5-10,9)	1	
	>30-36	1141	10,7 (9,0-12,6)	1,1 (0,9-1,2)	0,624
	>36	1003	10,9 (9,0-13,0)	1,1 (0,9-1,2)	0,537
>50-60	≤24	335	10,4 (7,4-14,2)	1,0 (0,8-1,3)	0,88
	>24-30	12568	6,8 (6,4-7,3)	0,7 (0,6-0,7)	<0,001
	>30-36	1535	6,3 (5,2-7,7)	0,6 (0,5-0,7)	<0,001
	>36	1547	6,5 (5,3-7,8)	0,6 (0,6-0,7)	<0,001
>60-70	≤24	119	1,7 (0,2-5,9)	0,2 (0,1-0,4)	0,012
	>24-30	13898	5,6 (5,2-6,0)	0,6 (0,5-0,6)	<0,001
	>30-36	1689	5,2 (4,1-6,3)	0,5 (0,4-0,6)	<0,001
	>36	1623	6,8 (5,7-8,2)	0,7 (0,6-0,8)	<0,001
>70	≤24	12	0,0 (0,0-26,5)		
	>24-30	2542	4,9 (4,1-5,8)	0,5 (0,4-0,5)	<0,001
	>30-36	381	4,5 (2,6-7,0)	0,4 (0,3-0,6)	0,001
	>36	327	4,6 (2,6-7,5)	0,5 (0,3-0,6)	0,003

*) p-hodnota z Coxovy regrese

V rámci analýzy senzitivity sekundárního cíle byla ve studii prozkoumána i další kombinace zjištěných mamografických nálezů. První skupinu tvořily nově diagnostikované pravděpodobně benigní nálezy rozšířené o nově diagnostikované pravděpodobně maligní nálezy. Druhou skupinu tvořily nově diagnostikované nálezy nemožno rozhodnout rozšířené o nálezy pravděpodobně maligní. Vše bylo hodnoceno v korelaci s novým výskytem pravděpodobně maligních nálezů.

Ve studii bylo zjištěno, že ve věku 40 – 50let byla proporce záchytu nálezů BI-RADS 3/4+ ve věkové skupině 40-50 let v intervalu 24-30 měsíců 4,0 % a v intervalu 30-36 měsíců 4,1 %. Z výsledku vyplývá, že se záchyt novědiagnostikovaných ložisek mezi těmito skupinami žen statisticky nelišil. Protože v intervalu >36 měsíců byl poměr šancí 1,6 % pozorován jako nejvyšší hodnota, ze všech sledovaných věkových skupin a intervalů, neměl by screeningový interval u žen ve věku 40-50 let být delší než 36 měsíců, aby nedocházelo k opožděné diagnostice maligních nádorů. Nově diagnostikované nálezy pravděpodobně benigní a pravděpodobně maligní ve skupině 40-50 let měly nižší výskyt při intervalu do 3 let oproti intervalu do 4 let. Šance záchytu nálezů BI-RADS 3,4,5 byla u nich vyšší než u žen ve věkové skupině 50-60 let (Tabulka č.13).

Další zkoumána experimentální veličina byl záchyt nových nálezů nemožno rozhodnout a pravděpodobně maligních nálezů. Proporce záchytu BI-RADS 0/4+ byla ve věkové skupině 40-50 let v intervalu 24-30 měsíců 6,7 % a v intervalu 30-36 měsíců 6,4 % a statisticky se taky téměř nelišila. V intervalu >36 měsíců byl poměr šancí v této věkové skupině 0,9 % a byl pozorován jako nejvyšší ze všech sledovaných věkových skupin v tomto intervalu. To znamená že, ve studii byla potvrzená vyšší proporce záchytu této experimentální veličiny při intervalu do 3let oproti intervalu do 4 let v uvedené sledované skupině žen a šance záchytu byla vyšší než u žen ve věkové skupině 50-60 let (Tabulka č.13).

Analýza senzitivity sekundárního cíle ukázala, že proporce záchytu BI-RADS 3/4+ a BI-RADS 0/4+ byla během sledování v 10letém studijním intervalu čtenější u žen mladších 50 let, přitom četnost nálezu BI-RADS 3/4+ byla nezávislá na délce doby sledovaného intervalu.

Analýza senzitivity splnila sekundární cíl, tj. možnost prodloužení intervalu ze stávajícího 2letého na 3letý interval u žen starších 50 let a mladších 70 let, bez rizika ztráty včasného záchytu pozitivního nebo nejednoznačného nálezu.

Tabulka č. 13 Proporce výskytu nálezů BI-RADS 4+/3 a nálezů BI-RADS 0/4+

Věk (roky)	Skrínigový interval (měsíce)	BI-RADS 3/4+				BI-RADS 0/4+			
		Počet	Proporce výskytu (95 % CI)	Poměr šancí (80 % CI)	P	N	Proporce výskytu (95 % CI)	Poměr šancí (80 % CI)	p*
>40-50	≤24	339	3,5 (1,8-6,1)	0,9 (0,6-1,3)	0,694	297	7,4 (4,7-11,0)	1,1 (0,8-1,5)	0,647
	>24-30	10777	4,0 (3,6-4,3)	1		8515	6,7 (6,2-7,3)	1	
	>30-36	1753	4,1 (3,2-5,1)	1,0 (0,9-1,2)	0,773	1379	6,4 (5,1-7,8)	0,9 (0,8-1,1)	0,631
	>36	1559	6,2 (5,1-7,5)	1,6 (1,4-1,9)	<0,001	1189	5,8 (4,5-7,3)	0,9 (0,7-1,0)	0,229
>50-60	≤24	466	4,3 (2,6-6,6)	1,1 (0,8-1,5)	0,721	395	7,3 (5,0-10,4)	1,1 (0,9-1,4)	0,636
	>24-30	16319	2,6 (2,4-2,9)	0,7 (0,6-0,7)	<0,001	14196	4,9 (4,5-5,2)	0,7 (0,7-0,8)	<0,001
	>30-36	2016	2,8 (2,1-3,6)	0,7 (0,6-0,8)	0,011	1713	4,4 (3,5-5,5)	0,6 (0,5-0,8)	<0,001
	>36	2012	3,3 (2,6-4,2)	0,8 (0,7-1,0)	0,177	1738	4,6 (3,7-5,7)	0,7 (0,6-0,8)	0,001
>60-70	≤24	143	0,0 (0,0-2,5)			133	2,3 (0,5-6,5)	0,3 (0,2-0,7)	0,052
	>24-30	16879	2,5 (2,3-2,7)	0,6 (0,6-0,7)	<0,001	15376	3,9 (3,6-4,2)	0,6 (0,5-0,6)	<0,001
	>30-36	2042	2,9 (2,2-3,7)	0,7 (0,6-0,9)	0,02	1859	3,1 (2,3-4,0)	0,4 (0,4-0,5)	<0,001
	>36	1974	3,7 (3,0-4,7)	0,9 (0,8-1,1)	0,654	1809	4,6 (3,7-5,7)	0,7 (0,6-0,8)	0,001
>70	≤24	12	0,0 (0,0-26,5)			13	0,0 (0,0-24,7)		
	>24-30	2992	3,3 (2,7-4,0)	0,8 (0,7-1,0)	0,1	2776	3,0 (2,4-3,7)	0,4 (0,4-0,5)	<0,001
	>30-36	434	1,8 (0,8-3,6)	0,5 (0,3-0,7)	0,029	414	3,6 (2,0-5,9)	0,5 (0,4-0,7)	0,014
	>36	383	2,1 (0,9-4,1)	0,5 (0,3-0,8)	0,067	354	3,1 (1,6-5,5)	0,4 (0,3-0,7)	0,009

*) p-hodnota z Coxovy regrese

7. Diskuse

Záznamy do studie byly vybírané z každoročně validovaných mamografických nálezů. Celostátní centrální sběr nálezů a jejich validaci provádí Ústav biostatistiky a analýz Lékařské fakulty Masarykovy univerzity v Brně, a to od samého počátku skrínungu v České republice. Po přísné validaci údajů, která probíhá 2x ročně na jaře a na konci roku se údaje každoročně vkládají do centrální databáze mamografického skrínungu. Jejich každoroční vyhodnocení slouží k hodnocení kvality skrínungového procesu v jednotlivých centrech.

Studie vycházela z výsledků nálezů rutinně prováděného mamografického skrínungu u bezpříznakových žen. Ve studii byly ignorovány výsledky doplňujících vyšetření, následující po standardním skrínungovém vyšetření. Doplňkové vyšetření zvyšují recall rate skrínungového vyšetření a zatěžují národní preventivní program zvyšujícími se náklady. Tato kohortová studie vycházející ze sběru dat v 10letém časovém intervalu prokázala, že rutinní mamografický skrínung rozšířený o ženy ve věku 40-45 let může výrazně přispět k včasnému odhalení přednádorových a minimálních zejména neinvazivních maligních nádorů prsu. Závěry studie prokázaly, že riziko vzniku zhoubného nádoru prsu se významně statisticky nelišilo mezi skupinou žen ve věku 40-45 let a kontrolní skupinou ve věku 45-50 let. Tento výsledek byl v souladu s dříve publikovanými informacemi (Oberaigner, 2017 a Moss, 2015 a Pitman, 2017 a Desantis, 2015 a Armstrong, 2007). Na základě publikovaných informací se proto již některé státy nebo jejich regiony rozhodly zahrnout do mamografického screeningového programu ženy ve věku 40–45 let (Oberaigner, 2017 a Adib, 2009). Riziko výskytu nově diagnostikovaných pravděpodobně maligních nádorů u mladších žen podporuje hypotézu snížení dolní věkové hranice u žen vstupujících do současného skrínungu (Moss, 2015). Retrospektivní analýzou souboru mladých žen, kterým byl diagnostikován zhoubný novotvar prsu ve věku 40-45 let, se ve studii v souladu s recentní literaturou potvrdil význam preventivního mamografického vyšetření žen už od 40 let.

Vyšší incidence nově diagnostikovaných pravděpodobně maligních nálezů (BI-RADS 4+) byla zjištěna u žen starších 65 let, a především u žen starších 70 let. Záchyt těchto nových pravděpodobně maligních nálezů lze vysvětlit více faktory, jako

je u některých žen přetrvávající vyšší denzita prsní žlázy, která je popisována v některých studiích u žen užívajících hormonální substituční terapii (Kerlikowske 2013, Byrne 1995), dále věkově specifickými rizikovými faktory, nadváhou nebo obezitou a nízkou fyzickou aktivitou. Nejjednoznačnějším rizikovým faktorem u těchto žen je vysoký věk (Byrne, 1995 a Edwards, 2000 a Lee, 2018).

U žen ve věku 40–50 let byly častěji popisované nálezy jako nemožno rozhodnout BI-RADS 0 a pravděpodobně benigní BI-RADS 3. Doplnující vyšetření bylo pak indikováno při nálezu BI-RADS 0 do 1 měsíce a při nálezu BI-RADS 3 do 6 měsíců od screeningového vyšetření. K definitivnímu závěru bylo doplňující vyšetření častěji u mladších žen než u žen starších. Mladší ženy ve srovnání se staršími mají ještě fyziologicky vyšší denzitu žlázy, která vede ke snížení mamografické senzitivity a tím se sekundárně zvyšují počty doplňujících vyšetření (Shen, 2001). K vyšší mamografické denzitě a tím i vyššímu počtu nejasných mamografických nálezů zejména u premenopauzálních žen, může přispívat i mnoho dalších faktorů jako je stres, vysoké pracovní nasazení, užívání orální antikoncepce, dlouhodobá hormonální stimulace (Albeshan, 2018). Nadhodnocování nebo podhodnocování ložiskových nálezů může vést k falešné negativitě, nebo falešné pozitivitě nálezů (Duffy, 2005 a Njor, 2001 a Pulitu, 2012 a Wu, 2018). Počet a indikovaný typ doplňujících vyšetření se liší mezi jednotlivými pracovišti a jednotlivými státy (Buist 2004, Sharma 2018, Boyd 2007, Aiello 2005.).

Cílem národního screeningového programu je zachyt minimálních nádorů prsu u bezpříznakových žen, dále dostupnost těchto vyšetření pro celou vybranou populaci a to jak geografická, tak finanční, a to při zachování vysoké kvality screeningového procesu. Každé mamografické centrum vstupující do sítě preventivních center musí každoročně absolvovat akreditaci, každoroční audit a v předepsaném čase reakreditaci (Májek, 2011).

V prezentované studii byly pro účely hodnocení intervalu preventivních mamografických nálezů mezi dvěma screeningovými vyšetřeními ženy stratifikovány do 10letých věkových skupin: 40-50, 50-60, 60-70, >70 let a intervaly mezi jednotlivými mamografickými vyšetřeními byly stratifikovány na období ≤ 24 měsíců, 24-30, 30-36, >36 měsíců. Z analýzy dat vyplynulo, že screeningové mamografické vyšetření prováděné každé 2 roky bylo vhodné pro ženy do 70 let, protože výskyt

pozitivního prediktivního nálezu (BI-RADS 4 a 5) u žen stratifikovaných do 10letých kohort byl konzistentní, bez významného zvýšení. Důležitým zjištěním byla incidence pravděpodobně maligních nálezů, které byly častěji pozorovány mezi dvěma vyšetřeními v intervalu 24-30 měsíců, a to u žen starších 70 let. Tyto ložiskové změny podle literatury významně souvisí s věkem, který je považován za hlavní rizikový faktor pro maligní nádor prsu v pozdním věku (Walter, 2014). Výsledky studie potvrdily význam pravidelného skríningu u žen nad 70 let ve dvouletém intervalu.

Celosvětově dosud není jednotný konsensus ohledně dolní, tak horní věkové hranice pro mamografický skrínink. Výskyt zhoubného nádoru prsu se s přibývajícím věkem postupně zvyšuje a bez preventivních pravidelných vyšetření může být maligní nádor prsu diagnostikován u žen starších 70 let náhodně, obvykle v rámci jiného klinického vyšetření, při probíhajícím akutním onemocnění nebo chronickém onemocnění (Edwards, 2000). V těchto situacích se jedná již o nálezy hmatné, často se změněnou barvou kůže nebo jejím vtažením a je předpoklad, že v prsech rostou již delší dobu. V České republice, která nemá věkové omezení mamografických skríninkových vyšetření se teda jedná o ženy, které z vlastní vůle, nebo na základě polymorbidity mamografický skrínink nenavštěvují. Proto je u nich diagnostikováno častěji podle TNM klasifikace stádium T2 (velikost nádoru do 2 cm), ale i pokročilá stádia nádorů, T3 a výjimečně i stádium T4 (infiltrující kůži) (Lee. 2018 a Simon, 2014).

Studii bylo potvrzeno bezpečné prodloužení skríninkového intervalu ze dvou na maximálně tři roky u žen pouze ve věku od 50 do 70 let. Současně bylo zjištěno, že bez ohledu na věk, skríninkový interval delší než tři roky je spojen se zvýšeným zachytem pravděpodobně maligních abnormalit. Tento výsledek poukazuje nato, že preventivní mamografické vyšetření s intervalem delším než tři roky, by mohlo vést k selhání detekce minimálních asymptomatických nálezů v prsu. Proto je potřeba klást důraz nato, aby nebyl překračován tříletý skríninkový interval. Toto lze částečně ovlivnit adresným, nejlépe personalizovaným zvaním žen na pravidelné preventivní prohlídky. Důležitá je trvalá medializace významu včasné prevence všemi dostupnými technologiemi.

Výskyt pravděpodobně benigního nálezu nebo nálezu nemožno rozhodnout, které vyžadují další doplňující vyšetření, klesal s rostoucím věkem žen, bez ohledu na

vyšetřovaný interval mezi dvěma skrínígovými vyšetřeními. U postmenopauzálních žen dochází k významné redukci žlázy, při které je velká část fibroglandulární tkáně prsu nahrazena tukem. Tuk je v mamografických obrazech radiotransparentní a to usnadňuje mamografickou diagnostiku ložiskových změn a zároveň snižuje jak nadhodnocování mamografických nálezů tj. falešnou pozitivitu tak i podhodnocování nálezů tj. falešnou negativitu. (van Dijck, 1997).

Silnou stránkou studie je velký počet zařazených subjektů a dlouhé sledovací období se silnou statistickou výpovědí, která umožňuje, aby výsledky ze studie byly zobecněné. Preventivní mamografické vyšetření probíhalo MZ akreditovaném mamografickém centru, s pravidelnou roční kontrolou jeho kvality a validací mamografických nálezů. Mamografické snímky byly v 10letém časovém intervalu pořízené na mamografických přístrojích s nepřímou a přímou digitalizací. Mamografické snímky zhotovily, certifikovaným kurzem IPVZ, vyškolené radiologické asistentky. Čtení mamografických snímků probíhalo dvěma radiodiagnostiky, specialisty na mamární diagnostiku s nejméně 5 000 odečtenými mamografiemi za rok a první a druhé hodnocení snímků probíhalo nezávisle na sobě.

Výsledky studie by měly být obecně použitelné pro českou cílovou populaci, jak dokazuje vyšší skóre NOS potvrzující vysoce kvalitní studii.

Za slabou stránku studie lze považovat, že hodnocení nálezů se zaměřilo pouze na výsledky skrínígové mamografie a nebyly použité výsledky z doplňujících vyšetření a histologické nálezy z provedených minimálně invazivních zákroků. Informace o ženách s vyšším než průměrným rizikem maligního nádoru prsu (s mutací genu BRCA1/2, s významnou rodinnou zátěží, se zářením na oblast hrudníku v minulosti) nebyly ve studii analyzovány samostatně.

Z analýzy byly vyřazeny všechny subjekty, které na počátku sledování měly hodnocený nález jako nemožno rozhodnout, pravděpodobně benigní a pravděpodobně maligní. Nález známa malignita byl vyřazen protože nepatří do skríníngu.

Potenciálním omezením retrospektivní kohortové studie může být její monocentrický design, který neumožňuje porovnat získané výsledky v rozsahu, který tato studie nabízí s výsledky získanými v jiném českém mamografickém centru. Dalším omezením může být nízká míra účasti na preventivním vyšetření u žen ve věku 40–45 let, které se preventivního vyšetření účastnily jako samoplátkyně, nebo v rámci

doplňkových programů jednotlivých pojišťoven. Toto sice přispívá k možnému částečnému zkreslení, ale konečné výsledky by neměly být ovlivněny, protože síla analýzy prokázala dostatečný počet žen ve sledované nejmladší skupině žen ve věku 40-50 let. Pokrytí populace žen pravidelným screeningovým vyšetřením se pohybovalo mezi 50 % až 86 % žen v závislosti na jednotlivých věkových kohortách, což se pravděpodobně odrazilo ve vyšší míře výskytu pravděpodobně maligního nálezu u nejstarších žen a to z důvodu pouze 50% účasti na mamografickém screeningovém programu.

Z výsledků nově diagnostikovaného pravděpodobně maligního nálezu (BI-RADS 4+) v jednotlivých věkových skupinách vyplývá, že nejvyšší záchyt nálezu byl zjištěn u žen starších než 70 let, tj. 1,2 %. Pravděpodobně maligní nález u nich byl významně vyšší než v kontrolní skupině žen ve věku 45-50 let. Tento výsledek podporuje význam mamografického screeningu u žen starších 70 let.

Stejná míra výskytu pozitivního prediktivního nálezu u žen ve věku 40-45 let ve srovnání se ženami již standardně zařazenými ve screeningu potvrzuje, že i mladší ženy by měly z preventivního mamografického vyšetření významný benefit. Význam preventivního vyšetření by spočíval v možnosti zachytu asymptomatických nádorových změn u těchto žen, a to, kdyby byly zařazené do rutinního mamografického screeningového programu (Desantis, 2015 a Moss, 2015).

8. Závěr

Cílem studie bylo zjištění statisticky podložených údajů, které lze v budoucnosti využít k optimalizaci screeningového procesu v České republice. Výsledkem je návrh podložený epidemiologicky validními daty pro úpravu doporučeného věkového intervalu pro screeningové vyšetření prsu a intervalu mezi jednotlivými preventivními vyšetřeními ve vybraných skupinách žen. Výsledky studie potvrdily vyslovené hypotézy na rozšíření pravidelného screeningového programu na ženy ve věku 40-45 let. V této věkové kohortě byl záchyt suspektních nádorových a vysoce pravděpodobně nádorových změn srovnatelný s kontrolní skupinou ve věku 45-50 let a zároveň častěji popisované pravděpodobně benigní nálezy naznačují, proč by mělo

být zváženo zařadit ženy ve věku 40–45 let do rutinního mamografického screeningového programu. Mladší ženy mají častěji diagnostikovaný špatně diferencovaný karcinom prsu, který vyžaduje včasnou diagnostiku, aby zůstala zachována dobrá kvalita jejich života a nezvyšovala se mortalita na toto onemocnění (Sarkeala, 2008). Další uvedenou analýzou bylo potvrzeno bezpečné prodloužení skriningového intervalu ze dvou na tři roky u žen ve věku od 50 do 70 let. Naopak studie potvrdila význam pravidelného skriningu u žen nad 70 let ve dvouletém intervalu, kde za hlavní faktor vzniku nádorových změn musíme považovat věk (van Dijck 1997, Walter 2014). Význam mamografického skriningového programu závisí na včasném odhalení jakéhokoliv pozitivního prediktivního nálezu nejen u mladších žen, ale také na přísném dodržování preventivního intervalu mezi dvěma skriningovými vyšetřeními, který nebude delší tři let u všech žen v populaci. Jedná se o první takto podrobné šetření tohoto druhu v České republice, které poskytuje statisticky podložené údaje k optimalizaci skriningového procesu, konkrétně úpravu doporučeného věkového intervalu pro skriningové vyšetření prsu a intervalu mezi jednotlivými preventivními vyšetřeními u vybraných skupin žen. Soubor standardizovaných opatření musí být striktně dodržován, aby byla zachována efektivita skriningu, bez dalších vícenákladů. Stratifikace a optimalizace skriningového procesu vychází z předpokladu, že čím častější jsou intervaly mezi jednotlivými preventivními vyšetřeními, tím jsou vynakládány větší finanční náklady ze systému veřejné zdravotní péče. Velmi důležitou informací vycházející ze studie je snížení dolní věkové hranice žen zařazených do skriningu a umožnění časně diagnostiky maligních nádorů skupině mladých, bezpříznakových žen. Cílem snížení současné přednastavené věkové hranice je snížení počtu žen s pozitivním nálezem, které musí absolvovat neoadjuvatní nebo adjuvantní chemoterapii, s následnou radioterapií na oblast hrudníku nebo brachyterapií na lůžko nádoru.

9. Souhrn

Předložená práce je zaměřena na rutinní skrining u žen s průměrným rizikem vzniku karcinomu prsu. Teoretická část shrnuje v přehledu současný stav problematiky prevence nádorů prsu. Praktická výzkumná část se věnuje vyhodnocení dostupných dat a diskusi získaných výsledků provedené retrospektivní kohortové studie.

Cílem studie bylo vyhodnotit riziko karcinomu prsu u žen ve věku 40–45 let, které nejsou v současné době zahrnuty do rutinního mamografického screeningového programu v České republice a zároveň posoudit současnou délku screeningového intervalu. Ve studii byla zpracována data z registru mamografického centra Fakultní nemocnice Bulovka, které je jedním z center akreditovaných Ministerstvem zdravotnictví ČR. Sledované období bylo od 1. ledna 2008 do 31. prosince 2017.

Během tohoto období se mamografického screeningového programu zúčastnilo 36 548 žen, tj. 58,4 % z komunity žen žijících na Praze 8, 9 a Praze – východ. Počet žen, které se zúčastnily prvního screeningového vyšetření, se snížil z 8 074 v roce 2008 na 1524 žen v roce 2017. Průměrný věk žen vstupujících do skríníngu byl 57,8 let a ženy ve skríníngu byly sledovány v průměru 4,2 roku. Průměrný věk žen vstupujících do skríníngu mezi prvním a posledním rokem studie významně poklesl z 57,5 let na 53,1 let. Nález zpracované ve studii byly pomocí registru záznamů každoročně validovány Ústavem biostatistiky a analýz. Doba sledování byla nejméně 2 roky. Počet subjektů ztracených při sledování nebyl vyšší než 20 %.

Data byla statisticky analyzována pomocí standardní deskriptivní statistiky, tj. střední hodnoty včetně standardní odchylky. Kategoriaální proměnné byly prezentovány jako relativní frekvence, doplněné 95 % intervalem spolehlivosti. Statistické analýzy a regrese byly prováděny pomocí softwaru STATA verze 15.1 (StatCorp. Lakeway Drive, TX, USA).

Riziko zhoubných nádorů prsu bylo hodnoceno pomocí pozitivního prediktivního nálezu na základě závěru jednotlivých mamografických vyšetření hodnocením kategoriemi BI-RADS 4 a 5. Roční pozitivní prediktivní nález byl 2,3 na 1 000 žen, ve věku 40-45 let a nijak se významně nelišil od žen ve věku 45-50 let, kde dosahoval hodnotu 3,3 při poměru rizik 0,75 %. Retrospektivní analýzou souboru mladých žen, kterým byl diagnostikován zhoubný novotvar prsu ve věku 40-45 let jsme ve studii v souladu s recentní literaturou potvrdili význam preventivního mamografického vyšetření už od 40 let. Další uvedenou analýzou bylo potvrzeno bezpečné prodloužení skríníngového intervalu ze dvou na maximálně tři roky u žen pouze ve věku od 50 do 70 let. Naopak studie potvrdila význam pravidelného skríníngu u žen nad 70 let ve dvouletém intervalu.

Dále bylo zjištěno, že screeningový interval nad 3 roky zvýšil pravděpodobnost výskytu pozitivního prediktivního nálezu 1,7krát nezávisle na věku žen, což signalizuje riziko selhání včasné detekce zhoubných nádorů prsu, při intervalu delším než 3 roky.

Stejná míra výskytu pozitivního prediktivního nálezu u žen ve věku 40–45 let ve srovnání se ženami již standardně zařazenými ve skríningu potvrzuje, že i mladší ženy by měly z preventivního mamografického vyšetření významný benefit spočívající v možnosti zachytu asymptomatických nádorových změn v prsu, a to v případě, že by byly zařazené do rutinního mamografického screeningového programu.

10. Summary

The present study is focused on routine screening in women at average risk of developing breast cancer. The theoretical part of the thesis summarised an overview of the current state of the issue of breast cancer prevention. The practical research part deals with evaluation and comments on the results obtained from the retrospective cohort study.

The aim of the study was to evaluate the risk of breast cancer in women aged 40–45 years who are not currently included in the routine mammography screening programme in the Czech Republic, while assessing the current duration of the screening interval. The study was carried out using registry data of one by the Ministry of Health accredited mammography centre (Bulovka University Hospital). The reference period was from 1 January 2008 to 31 December 2017.

During the reference period, 36,548 women participated in the mammography screening programme, i.e. 58.4 %. The number of women who participated in the first screening scan decreased from 8,074 in 2008 to 1,524 in 2017. The average age of women entering screening was 57.8 years, and women in screening were followed in an average of 4.2 years. The average age of women entering screening between the first and last years of the study dropped significantly from 57.5 years to 53.1 years. The findings processed in the study were validated annually by the Institute of Biostatistics and Analyses using a register of records. The follow-up time was at least 2 years. The number of subjects lost in surveillance was not more than 20 %.

The data was statistically analyzed using standard descriptive statistics, i.e. mean including standard deviation. Categorical variables were presented as relative frequencies, supplemented by a 95 % confidence interval. Statistical analyses and regressives were performed using STATA version 15.1 (StatCorp. Lakeway Drive, TX, U.S.).

Using the Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale (NOS) on the cohort, the study was awarded a total of 7 stars (selection: 4, comparability: 1 and result: 2).

The risk of breast cancer was assessed using a positive predictive finding based on the conclusion of individual mammography tests by evaluations by categories BI-RADS 4 and 5. The annual positive predictive finding was 2.3 per 1,000 women, aged 40-45, and did not differ significantly from women aged 45-50, where it was 3.3 with a risk ratio of 0.75 %. By retrospective analysis of a group of young women who have been diagnosed with malignant breast neoplasm at the age of 40-45, we have confirmed the importance of preventive mammography testing from the age of 40 in our study in accordance with recent literature. Our analysis further confirmed a safe extension of the screening interval from two to a maximum of three years in women only aged 50 to 70 years. Conversely, the study confirmed the importance of regular screening in women over 70 at a two-year interval.

Furthermore, it was found out that the screening interval over 3 years increased the likelihood of a positive predictive finding occurring 1.7 times regardless of the age of the women, which indicates the risk of the failure of early detection of breast cancer, at an interval of more than 3 years.

The same rate of positive predictive findings in women aged 40-45 years compared to women already default included in the screening confirms that younger women would also benefit significantly from preventive mammography testing by the possibility of seize asymptomatic breast cancer changes if they were included in a routine mammography screening programme.

Seznam použité literatury

1. ADIB, S. M. a W. AMMAR, 2009. Guidelines for breast cancer screening in Lebanon Public Health Communication. *The Lebanese medical journal*. **57**(2), 72-74. ISSN 0023-9852.
2. AIELLO, E. J., D. S. BUIST, E. WHITE a P. L. PORTER, 2005. Association between mammographic breast density and breast cancer tumor characteristics. *Cancer epidemiology, biomarkers*. **14**(3), 662-668. ISSN 1055-9965. Dostupné z: doi:10.1158/1055-9965.EPI-04-0327
3. ALBESHAN, S. M., S. Z. HOSSAIN, M. G. MACKEY, D. DEMCHIG, J. K. PEAT a P. C. BRENNAN, 2018. Mammographic Density Distribution in Ras Al Khaimah (RAK): Relationships with Demographic and Reproductive Factors. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*. **19**(6), 1607-1616. ISSN 2476-762X. Dostupné z: doi:10.22034/APJCP.2018.19.6.1607
4. ANTONIOU, A., P.D.P. PHAROAH, S. NAROD, et al., 2003. Average Risks of Breast and Ovarian Cancer Associated with BRCA1 or BRCA2 Mutations Detected in Case Series Unselected for Family History: A Combined Analysis of 22 Studies. *The American Journal of Human Genetics*. **72**(5), 1117-1130. ISSN 0002-9297. Dostupné z: doi:10.1086/375033
5. ARMSTRONG, Katrina, Elizabeth MOYE, Sankey WILLIAMS, Jesse A. BERLIN a Eileen E. REYNOLDS, 2007. Screening Mammography in Women 40 to 49 Years of Age: A Systematic Review for the American College of Physicians. *Annals of Internal Medicine*. **146**(7), 516-517. ISSN 0003-4819.
6. BIELČÍKOVÁ, Zuzana a Luboš PETRUŽELKA, 2016. Genomové testy jako prediktory prognózy pacientek s karcinomem prsu. *Klinická onkologie*. **29**(1), 13-19. ISSN 0862-495X. Dostupné z: doi:10.14735/amko201613
7. BOSETTI, Cristina, Paola BERTUCCIO, Fabio LEVI, Liliane CHATENAUD, Eva NEGRI a Carlo LA VECCHIA, 2012. The decline in breast cancer mortality in Europe: An update (to 2009). *The Breast*. **21**(1), 77-82. ISSN 0960-9776. Dostupné z: doi:10.1016/j.breast.2011.08.001
8. BOYD, Norman F., Helen GUO, Lisa J. MARTIN, et al., 2007. Mammographic Density and the Risk and Detection of Breast Cancer. *The New*

- England Journal of Medicine*. **356**(3), 227-228. ISSN 0028-4793. Dostupné z: doi:10.1056/NEJMoa062790
9. BUIST, Diana S. M., Peggy L. PORTER, Constance LEHMAN, Stephen H. TAPLIN a Emily WHITE, 2004. Factors Contributing to Mammography Failure in Women Aged 40–49 Years. *Journal of the National Cancer Institute*. **96**(19), 1432-1433. ISSN 0027-8874. Dostupné z: doi:10.1016/S1043-321X(05)80253-X
 10. BYRNE, C., C. SCHAIRER, J. WOLFE, N. PAREKH, M. SALANE, L. A. BRINTON, R. HOOVER a R. HAILE, 1995. Mammographic features and breast cancer risk: effects with time, age, and menopause status. *Journal of the National Cancer Institute*. **87**(21), 1622-1629. ISSN 0027-8874. Dostupné z: doi:10.1093/jnci/87.21.1622
 11. COLDITZ, Graham A., 2015. *The SAGE Encyclopedia of Cancer and Society* [online]. 2455 Teller Road, Thousand Oaks, California 91320 : SAGE Publications [cit. 2020-01-24]. ISBN 9781483345734. Dostupné z: doi:10.4135/9781483345758
 12. DEANDREA, S., A. ULUTURK, L. NEAMTIU, et al., 2016. Presence, characteristics and equity of access to breast cancer screening programmes in 27 European countries in 2010 and 2014. Results from an international survey. *Preventive Medicine*. **91**, 250 - 263. ISSN 1096-0260. Dostupné z: doi:10.1016/j.ypmed.2016.08.021
 13. DE ANGELIS, Roberta, Milena SANT, Michel P COLEMAN, et al., 2014. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EURO CARE-5—a population-based study. *The Lancet Oncology*. **15**(1), 23-34. ISSN 14702045. Dostupné z: doi:10.1016/S1470-2045(13)70546-1
 14. DE GROOT, Jolien S., Paul J. VAN DIEST, Miranda VAN AMERSFOORT, et al., 2017. Intraductal cisplatin treatment in a BRCA-associated breast cancer mouse model attenuates tumor development but leads to systemic tumors in aged female mice. *ONCOTARGET*. **8**(37), 60750-60763. ISSN 1949-2553. Dostupné z: doi:10.18632/oncotarget.18490
 15. DESANTIS, C.E., J. LORTET-TIEULENT, A. JEMAL, F. BRAY, J. FERLAY a B.O. ANDERSON, 2015. International variation in female breast

- cancer incidence and mortality rates. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*. **24**(10), 1495 - 1506. ISSN 1055-9965. Dostupné z: doi:10.1158/1055-9965.EPI-15-0535
16. DESANTIS, C.E., J. MA, K.D. MILLER, A. GODING SAUER, A. JEMAL, R.L. SIEGEL, M.M. GAUDET a L.A. NEWMAN, 2019. Breast cancer statistics, 2019. *CA Cancer Journal for Clinicians*. **69**(6), 438 - 451. ISSN 1542-4863. Dostupné z: doi:10.3322/caac.21583
 17. DIMITROVA, Nadya, Zuleika Esther SAZ PARKINSON, Anke BRAMESFELD a Asli ULUTURK TEKIN, 2016. *European Guidelines for Breast Cancer Screening and Diagnosis: The European Breast Guidelines* [online]. Luxembourg (Luxembourg): Publications Office of the European Union [cit. 2020-01-24]. ISBN 978-92-79-64636-2. Dostupné z: doi:10.2788/100619
 18. DUFFY, S.W., O. AGBAJE, L. TABAR, B. VITAK, N. BJURSTAM, L. BJORNELD, J.P. MYLES a J. WARWICK, 2005. Overdiagnosis and overtreatment of breast cancer: Estimates of overdiagnosis from two trials of mammographic screening for breast cancer. *BREAST CANCER RESEARCH*. **7**(6), 258-265. ISSN 1465-5411. Dostupné z: doi:10.1186/bcr135
 19. DUSEK, L., J. MUŽÍK, D. MALUSKOVA, et al., 2014. Cancer incidence and mortality in the Czech Republic. *Klinická Onkologie*. **27**(6), 406 - 423. ISSN 1802-5307. Dostupné z: doi:10.14735/amko2014406
 20. DUŠEK, Ladislav, Ondřej MÁJEK, Jan MUŽÍK, Tomáš PAVLÍK, Jana KOPTÍKOVÁ a Jakub GREGOR, 2014a. Objective Need for Cancer Prevention in the Czech Republic and Europe, and the State Thereof. *Klinická onkologie* [online]. **27**(Suppl 2), 2S7-2S18 [cit. 2020-01-24]. ISSN 0862495X. Dostupné z: doi:10.14735/amko20142S7
 21. DUŠEK, Ladislav, Jan ŽALOUĐÍK, Jitka ABRAHÁMOVÁ, Rostislav VYZULA, J. MUŽÍK, Jana KOPTÍKOVÁ a M. KUBÁSEK, 2005. Webový portál SVOD: epidemiologie zhoubných nádorů v České republice v on-line dostupných analýzách a zpravodajství. In: *Vybrané otázky onkologie ...* s. 140-142.

22. EDWARDS, N.I. a D.A. JONES, 2000. Uptake of breast cancer screening in older women. *Age and Ageing*. **29**(2), 131-135. ISSN 0002-0729. Dostupné z: doi:10.1093/ageing/29.2.131
23. FERLAY, J., M. COLOMBET, I. SOERJOMATARAM, M. PIÑEROS, A. ZNAOR, F. BRAY, D.M. PARKIN a C. MATHERS, 2019. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *International Journal of Cancer*. **144**(8), 1941-1953. ISSN 1097-0215. Dostupné z: doi:10.1002/ijc.31937
24. GRAM, Inger T., Ellen FUNKHOUSER a László TABÁR, 1997. The Tabár classification of mammographic parenchymal patterns. *European Journal of Radiology*. **24**(2), 131-136. ISSN 0720-048X. Dostupné z: doi:10.1016/S0720-048X(96)01138-2
25. GRAY, E., A. DONTEN, N. KARSSEMEIJER, C. VAN GILS, D.G. EVANS, S. ASTLEY a K. PAYNE, 2017. Evaluation of a Stratified National Breast Screening Program in the United Kingdom: An Early Model-Based Cost-Effectiveness Analysis. *Value in Health*. **20**(8), 1100-1109. ISSN 1524-4733. Dostupné z: doi:10.1016/j.jval.2017.04.012
26. GRØNNING, Terje, 2015. History of Cancer. COLDITZ, Graham A. *The SAGE Encyclopedia of Cancer and Society*. 2nd Ed. Thousand Oaks, California: SAGE Publications, s. 548-552. ISBN 978-1-4833-4573-4. Dostupné z: doi:10.4135/9781483345758
27. HODA, S.A., E. BROGI, F.C. KOERNER a P.P. ROSEN, 2014. *Rosen's Breast Pathology*. 4th ed. Philadelphia (PA, USA): Lippincott Williams & Wilkins. ISBN 978-1-4511-7653-7.
28. INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2019. Breast. In: *Cancer Today* [online]. [cit. 2020-01-24]. Dostupné z: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/20-Breast-fact-sheet.pdf>
29. INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2018. Breast. In: *Cancer Today* [online]. [cit. 2020-01-24]. Dostupné z: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/20-Breast-fact-sheet.pdf>

30. JIANG, Yuqiu a Mu WANG, 2010. Personalized medicine in oncology: tailoring the right drug to the right patient. *Biomarkers in Medicine*. **4**(4), 523-533. ISSN 1752-0363. Dostupné z: doi:10.2217/bmm.10.66
31. KÁLLAYOVÁ, Alena a Vladimír BELLA, 2012. Mamografický skrining rakoviny prsníka: Zníženie mortality o 30 %. *Onkológia*. **7**(2), 98–100. ISSN 1336-8176.
32. KERLIKOWSKE, Karla, Weiwei ZHU, Rebecca A. HUBBARD, et al., 2013. Outcomes of Screening Mammography by Frequency, Breast Density, and Postmenopausal Hormone Therapy. *JAMA Internal Medicine*. **173**(9), 807-816. ISSN 2168-6106. Dostupné z: doi:10.1001/jamainternmed.2013.307
33. KODL, Otto, Eva JURSIKOVÁ, Jan DANEŠ a Ladislav TOMÁŠEK, 2009. Přínos a radiační riziko při mamografickém screeningu za období 2003-2007. *Česká radiologie*. **63**(4), 342-347. ISSN 1210-7883.
34. LAUBY-SECRETAN, Béatrice, Chiara SCOCCianti, Dana LOOMIS, Lamia BENBRAHIM-TALLAA, Véronique BOUVARD, Franca BIANCHINI a Kurt STRAIF, 2015. Breast-Cancer Screening — Viewpoint of the IARC Working Group. *New England Journal of Medicine*. **372**(24), 2353-2358. ISSN 0028-4793. Dostupné z: doi:10.1056/NEJMSr1504363
35. LEE, Cindy S., Linda MOY, Bonnie N. JOE, Edward A. SICKLES a Bethany L. NIELL, 2018. Screening for Breast Cancer in Women Age 75 Years and Older. *American Journal of Roentgenology*. **210**(2), 256-263. ISSN 0361-803X. Dostupné z: doi:10.2214/AJR.17.18705
36. MAJEK, Ondrej, Jan DANES, Miroslava SKOVAJSOVA, et al., 2011. Breast cancer screening in the Czech Republic: time trends in performance indicators during the first seven years of the organised programme. *BMC Public Health* [online]. **11**(1), 1-13 [cit. 2020-01-24]. ISSN 1471-2458. Dostupné z: doi:10.1186/1471-2458-11-288
37. MANDELBLATT, Jeanne S., Natasha K. STOUT, Clyde B. SCHECHTER, et al., 2016. Collaborative Modeling of the Benefits and Harms Associated With Different U.S. Breast Cancer Screening Strategies. *Annals of Internal Medicine*. **164**(4), 215-225. ISSN 0003-4819. Dostupné z: doi:10.7326/M15-1536

38. MCHUGH, S.M., E. TYRRELL, B. JOHNSON, O. HEALY, I.J. PERRY a C. NORMAND, 2015. Health workforce planning and service expansion during an economic crisis: A case study of the national breast screening programme in Ireland. *Health Policy*. **119**(12), 1593-1599. ISSN 0168-8510. Dostupné z: doi:10.1016/j.healthpol.2015.08.014
39. MEYSKENS, Frank L., Hasan MUKHTAR, Cheryl L. ROCK, et al., 2016. Cancer Prevention: Obstacles, Challenges, and the Road Ahead. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. **108**(2). ISSN 1460-2105. Dostupné z: doi:10.1093/jnci/djv309
40. MITTMANN, N., N.K. STOUT, P. LEE, A.N. TOSTESON, A. TRENTHAM-DIETZ, O. ALAGOZ a M.J. YAFFE, 2015. Total cost-effectiveness of mammography screening strategies. *Health Reports*. **26**(12), 16 - 25. ISSN 1209-1367.
41. MOSS, Sue M, Christopher WALE, Robert SMITH, Andrew EVANS, Howard CUCKLE a Stephen W DUFFY, 2015. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality in the UK Age trial at 17 years' follow-up: a randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. **16**(9), 1123-1132. ISSN 1470-2045. Dostupné z: doi:10.1016/S1470-2045(15)00128-X
42. NAROD, Steven A., 2018. Personalised medicine and population health: breast and ovarian cancer. *Human Genetics*. **137**(10), 769-778. ISSN 0340-6717. Dostupné z: doi:10.1007/s00439-018-1944-6
43. NEKULA, Josef, 2001. *Radiologie*. Olomouc: Univerzita Palackého. ISBN 80-244-0259-9.
44. NJOR, Sisse Helle, Ilse VEJBORG a Mette Bach LARSEN, 2020. Breast cancer survivors' risk of interval cancers and false positive results in organized mammography screening. *Cancer Medicine*. **9**(16), 6042-6050. ISSN 2045-7634. Dostupné z: doi:10.1002/cam4.3182
45. OBERAIGNER, W., Sabine GEIGER-GRITSCH, M. EDLINGER, et al., 2017. Reduction in advanced breast cancer after introduction of a mammography screening program in Tyrol/Austria. *The Breast*. **33**, 178-182. ISSN 0960-9776. Dostupné z: doi:10.1016/j.breast.2017.04.002

46. OEFFINGER, Kevin C., Elizabeth T. H. FONTHAM, Ruth ETZIONI, et al., 2015. Breast Cancer Screening for Women at Average Risk. *JAMA*. **314**(15). ISSN 0098-7484. Dostupné z: doi:10.1001/jama.2015.12783
47. OLSEN, Anne Helene, Olorunsola F. AGBAJE, Jonathan P. MYLES, Elsebeth LYNGE a Stephen W. DUFFY, 2006. Overdiagnosis, Sojourn Time, and Sensitivity in the Copenhagen Mammography Screening Program. *The Breast Journal*. **12**(4), 338-342. ISSN 1075-122X. Dostupné z: doi:10.1111/j.1075-122X.2006.00272.x
48. PARTRIDGE, Ann H., Olivia PAGANI, Omalkhair ABULKHAIR, et al., 2014. First international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY1). *The Breast*. **23**(3), 209-220. ISSN 0960-9776. Dostupné z: doi:10.1016/j.breast.2014.03.011
49. PITMAN, Jenifer A., Geraldine B. MCGINTY, Rohan R. SOMAN, Michele B. DROTMAN, Melissa B. REICHMAN a Elizabeth Kagan ARLEO, 2017. Screening Mammography for Women in Their 40s: The Potential Impact of the American Cancer Society and U.S. Preventive Services Task Force Breast Cancer Screening Recommendations. *American Journal of Roentgenology*. **209**(3), 697-702. ISSN 0361-803X. Dostupné z: doi:10.2214/AJR.16.17759
50. PULITI, Donella, Stephen W DUFFY, Guido MICCINESI, Harry DE KONING, Elsebeth LYNGE, Marco ZAPPA a Eugenio PACI, 2012. Overdiagnosis in Mammographic Screening for Breast Cancer in Europe: A Literature Review. *Journal of Medical Screening*. **19**(1_suppl), 42-56. ISSN 0969-1413. Dostupné z: doi:10.1258/jms.2012.012082
51. SARKEALA, Tytti, Sirpa HEINÄVAARA a Ahti ANTTILA, 2008. Organised mammography screening reduces breast cancer mortality: A cohort study from Finland. *International Journal of Cancer*. **122**(3), 614-619. ISSN 0020-7136. Dostupné z: doi:10.1002/ijc.23070
52. SHARMA, Ritu, Jean PANNIKOTTU, Yunwen XU, Monica TUNG, Stephanie NOTHELLE, Allison H. OAKES a Jodi B. SEGAL, 2018. Factors Influencing Overuse of Breast Cancer Screening: A Systematic Review. *Journal of Women's Health*. **27**(9), 1142-1151. ISSN 1540-9996. Dostupné z: doi:10.1089/jwh.2017.6689

53. SHEN, Yu a Marvin ZELEN, 2001. Screening Sensitivity and Sojourn Time From Breast Cancer Early Detection Clinical Trials: Mammograms and Physical Examinations. *Journal of Clinical Oncology*. **19**(15), 3490-3499. ISSN 0732-183X. Dostupné z: doi:10.1200/JCO.2001.19.15.3490
54. SIEGEL, Rebecca L., Kimberly D. MILLER a Ahmedin JEMAL, 2018. Cancer statistics, 2019. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. **69**(1), 7-34. ISSN 0007-9235. Dostupné z: doi:10.3322/caac.21551
55. SIMON, Michael S., Sylvia WASSERTHEIL-SMOLLER, Cynthia A. THOMSON, Roberta M. RAY, F. Allan HUBBELL, Lawrence LESSIN, Dorothy S. LANE a Lew H. KULLER, 2014. Mammography interval and breast cancer mortality in women over the age of 75. *Breast Cancer Research and Treatment*. **148**(1), 187-195. ISSN 0167-6806. Dostupné z: doi:10.1007/s10549-014-3114-4
56. SLOBODNÍKOVÁ, Jana, 2011. *Včasná diagnostika a skrining karcinómu prsníka*. Trenčín: Rádiologická klinika. ISBN 978-80-970723-5-3.
57. SUNG, Hyuna, Jacques FERLAY, Rebecca L. SIEGEL, Mathieu LAVERSANNE, Isabelle SOERJOMATARAM, Ahmedin JEMAL a Freddie BRAY, 2021. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* [online]. [cit. 2021-02-10]. ISSN 0007-9235. Dostupné z: doi:10.3322/caac.21660
58. SZETO, Kam Leong a Nancy J. DEVLIN, 1996. The cost-effectiveness of mammography screening: evidence from a microsimulation model for New Zealand. *Health Policy*. **38**(2), 101-115. ISSN 0168-8510. Dostupné z: doi:10.1016/0168-8510(96)00843-3
59. TIMMERMANS, Lore, An DE HAUWERE, Klaus BACHER, et al., 2014. Impact of the digitalisation of mammography on performance parameters and breast dose in the Flemish Breast Cancer Screening Programme. *European Radiology*. **24**(8), 1808-1819. ISSN 0938-7994. Dostupné z: doi:10.1007/s00330-014-3169-y
60. TRENTAM-DIETZ, Amy, Karla KERLIKOWSKA, Natasha K. STOUT, et al., 2016. Tailoring Breast Cancer Screening Intervals by Breast Density and

- Risk for Women Aged 50 Years or Older: Collaborative Modeling of Screening Outcomes. *Annals of Internal Medicine*. **165**(10), 700-712. ISSN 0003-4819. Dostupné z: doi:10.7326/M16-0476
61. UTZON-FRANK, Nicolai, Ilse VEJBORG, My VON EULER-CHELPIN a Elsebeth LYNGE, 2011. Balancing sensitivity and specificity: Sixteen year's of experience from the mammography screening programme in Copenhagen, Denmark. *Cancer Epidemiology*. **35**(5), 393-398. ISSN 1877-7821. Dostupné z: doi:10.1016/j.canep.2010.12.001
 62. VAN DIJCK, Jos A.A.M., Mireille J.M. BROEDERS a André L.M. VERBEEK, 1997. Mammographic Screening in Older Women. *Drugs & Aging*. **10**(2), 69-79. ISSN 1170-229X. Dostupné z: doi:10.2165/00002512-199710020-00001
 63. WALTER, Louise C. a Mara A. SCHONBERG, 2014. Screening Mammography in Older Women. *JAMA*. **311**(13), 1336-1347. ISSN 0098-7484. Dostupné z: doi:10.1001/jama.2014.2834
 64. WELLS, G.A., B. SHEA, D. O'CONNELL, J. PETERSON, V. WELCH, M. LOSOS a P. TUGWELL, 2019. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. In: *Ottawa Hospital Research Institute* [online]. Ottawa [cit. 2020-01-24]. Dostupné z: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
 65. WU, Wendy Yi-Ying, Sven TÖRNBERG, Klara Miriam ELFSTRÖM, Xijia LIU, Lennarth NYSTRÖM a Håkan JONSSON, 2018. Overdiagnosis in the population-based organized breast cancer screening program estimated by a non-homogeneous multi-state model: a cohort study using individual data with long-term follow-up. *Breast Cancer Research*. **20**(1), 153. ISSN 1465-542X. Dostupné z: doi:10.1186/s13058-018-1082-z
 66. YAFFE, Martin J. a James G. MAINPRIZE, 2011. Risk of Radiation-induced Breast Cancer from Mammographic Screening. *Radiology*. **258**(1), 98-105. ISSN 0033-8419. Dostupné z: doi:10.1148/radiol.10100655
 67. ZIMOVJANOVÁ, Martina, 2013. Geneticky podmíněný karcinom prsu. *Onkologie*. **7**(5), 225-227. ISSN 1802-4475. Dostupné také z: <http://www.onkologiecs.cz/archiv.php>

68. ZONDERLAND, Harmien a Robin SMITHUIS, 2013. Bi-RADS for Mammography and Ultrasound 2013: Updated version. *Radiology assistant* [online]. [cit. 2020-04-18]. Dostupné z: <https://radiologyassistant.nl/breast/bi-rads-for-mammography-and-ultrasound-2013>
69. New European recommendations for breast cancer, 2019. *EU SCIENCE HUB: The European Commission's science and knowledge service* [online]. Bruxelles, 12/11/2019 [cit. 2020-01-24]. Dostupné z: <https://ec.europa.eu/jrc/en/news/new-european-recommendations-breast-cancer>
70. Breast cancer statistics: Breast cancer is the most common cancer in women worldwide. *World Cancer Research Fund International* [online]. [cit. 2020-01-24]. Dostupné z: <https://www.wcrf.org/dietandcancer/cancer-trends/breast-cancer-statistics>
71. Breast Surgeons Recommend Yearly Mammograms Starting at Age 40 for Most Women. *Medscape* [online]. New York: WebMD Health Professional Network, 14. 5. 2019 [cit. 2019-05-30]. Dostupné z: <https://www.medscape.com/viewarticle/912968>
72. *WHO Position Paper on Mammography Screening* [online], 2014. World Health Organization [cit. 2020-12-14]. ISBN 978-92-4-150793-6. Dostupné z: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/611190/retrieve>
73. Breast cancer: prevention and control. *World Health Organization* [online]. Geneve: World Health Organization [cit. 2020-01-24]. Dostupné z: <https://www.who.int/cancer/detection/breastcancer/en/>
74. *Breast Cancer Screening* [online], 2016. Lyon: International Agency for Research on Cancer [cit. 2020-01-24]. IARC Handbooks of Cancer Prevention Volume, 15. ISBN 978-92-832-3017-5.
75. Current Breast Cancer Screening Guidelines Including for At-Risk Women. In: *Collaborative Imaging Magazine* [online]. Plano: Collaborative Imaging [cit. 2020-01-24]. Dostupné z: <https://collaborativeimaging.com/current-breast-cancer-screening-guidelines-including-for-at-risk-women/>

76. *Mamo.cz: Program mamografického screeningu v České republice* [online]. Brno: Masarykova univerzita [cit. 2020-01-24]. ISSN 1804-0861. Dostupné z: <http://www.mamo.cz>
77. New ACR and SBI Breast Cancer Screening Guidelines Call for Significant Changes to Screening Process, 2018. *American College of Radiology* [online]. Reston: American College of Radiology, April 04, 2018 [cit. 2020-01-24]. Dostupné z: <https://www.acr.org/Media-Center/ACR-News-Releases/2018/New-ACR-and-SBI-Breast-Cancer-Screening-Guidelines-Call-for-Significant-Changes-to-Screening-Process>
78. European Commission Initiative on Breast Cancer: Improving quality of care and reducing inequality in Europe, 2020. *European Commission: official website* [online]. Bruxelles, 28/05/2020 [cit. 2020-11-08]. Dostupné z: <https://healthcare-quality.jrc.ec.europa.eu/>
79. *IARC - International Agency for Research on Cancer* [online], 2019. Lyon: International Agency for Research on Cancer [cit. 2020-01-24]. Dostupné z: www.iarc.who.int
80. *U.S. Preventive Services Task Force* [online]. Rockville [cit. 2020-01-24]. Dostupné z: <https://uspreventiveservicestaskforce.org/>
81. World Health Organization. Commission on Social Determinants of Health 2008. CSDH Final Report: *Closing the Gap in a Generation: Health Equity through action on the Social Determinants of Health*. World Health Organization, Geneva: WHO;2008. dostupné z: http://www.who.int/social_determinants/thecommission/finalreport/en/ [cit. 2020-01-24].

Seznam tabulek

Tabulka č. 1 Počet žen ve sledovaném období vstupujících do skríníngu a jejich průměrný věk	33
Tabulka č. 2 Mamografické nálezy ve sledovaném souboru v době zařazení, sledování, ukončení sledování.....	34
Tabulka č. 3 Proporce BI-RADS 4+5, BI-RADS 3 a BI-RADS 0 v celém souboru, včetně hrubého poměru šancí k referenční skupině žen 45-50 let	35
Tabulka č. 4 Věkové kohorty a a prevalence nálezů BI-RADS na základě výsledku prvního mamografického vyšetření	41
Tabulka č. 5 Míra incidence BI-RADS 4+ podle věkových kohort, IRR (poměr incidenčních měr) a aHR (adjustovaný poměr rizik) včetně intervalu spolehlivosti 95 % CI	42
Tabulka č. 6 Míra incidence BI-RADS 3 podle věkových kohort, IRR a (poměr incidenčních měr) a aHR (adjustovaný poměr rizik) včetně intervalu spolehlivosti 95 % CI	44
Tabulka č. 7 Míra incidence BI-RADS 3+0 podle věkových kohort, IRR a (poměr incidenčních měr) a aHR (adjustovaný poměr rizik) včetně intervalu spolehlivosti 95 % CI	45
Tabulka č. 8 Míra incidence BI-RADS 4+včetně 0 podle věkových kohort, IRR a (poměr incidenčních měr) a aHR (adjustovaný poměr rizik) včetně intervalu spolehlivosti 95 % CI.....	46
Tabulka č. 9 Míra incidence PPF a upravený poměr rizik včetně 95 % intervalu spolehlivosti	47
Tabulka č. 10 Míra incidence ePPF a upravený poměr rizik včetně 95 % intervalu spolehlivosti	48
Tabulka č. 11 Míra výskytu pozitivního prediktivního nálezu (PPF) a poměr šancí (OR) k referenční skupině pro každou věkovou skupinu a skupinu intervalů.....	50
Tabulka č. 12 Míra výskytu rozšířené prediktivní hodnoty (ePPF) a poměr šancí (OR) k referenční skupině pro každou věkovou skupinu a skupinu intervalů	51
Tabulka č. 13 Proporce výskytu nálezů BI-RADS 4+/3 a nálezů BI-RADS 0/4+ ...	53

Seznam grafů

Graf č. 1 Regionálně specifická incidence a úmrtnos	6
Graf č. 2 Prevalence maligních nádorů	7
Graf č. 3 Skríníngový interval.....	15
Graf č. 4 Incidence nádorů prsu, věková struktura a populace	21
Graf č. 5 Incidence a mortalita na nádor prsu u žen.....	22
Graf č. 6 Vývoj zastoupení klinických stádií nádorů prsu u žen	23

Seznam obrázků

Obrázek č. 1 Typy žlázy podle Tabára.....	18
Obrázek č. 2 Lokalizace ložiskových lézí.....	19
Obrázek č. 3 Mamografické projekce CC.....	20
Obrázek č. 4 Mamografické projekce MLO	20

Přílohy

Dotazník se souhlasem zpracování údajů za účelem sledování mamografického screeningového programu a vědeckého nebo statistického šetření.

1. Vyskytl se ve Vaší rodině nádor (rakovina) prsu? ano ☐ ne ☐
1a) jestliže ano: u koho? matka ☐ sestra ☐ babička ☐ jiná příbuzná
1b) jestliže ano: věk příbuzné při zjištění nádoru prsu
2. Vyskytl se u Vás nebo ve Vaší rodině nádor (rakovina) vaječníku? ano ☐ ne ☐
2a) jestliže ano: u koho? Vy ☐ matka ☐ sestra ☐ babička ☐ jiná příbuzná
2b) jestliže ano: věk při zjištění nádoru vaječníku
3. Vyskytl(-y) se jiné zhoubné nádory (rakovina) v rodině? ano ☐ ne ☐
3a) jestliže ano, udejte o jaký orgán se jednalo (např. nádor střeva, mozku, slinivky atd.)
4. Nahmatala jste si v poslední době nějaký tužší útvar v prsu (bulku)? ano ☐ ne ☐
5. Byla jste někdy v minulosti léčena zářením na oblast hrudníku? ano ☐ ne ☐
- !!! SPRÁVNOU ODPOVĚď ZAŠKRTNĚTE !!! vzor: ☒

**SOUHLAS S POSKYTNUTÍM
OSOBNÍCH ÚDAJŮ**

Jméno a příjmení Datum narození

Telefon E-mail

Ulice a číslo popisné:

PSČ: Město/Obec:

- Souhlasím s tím, aby byly mé osobní údaje (zejména jméno, příjmení, rodné číslo či bydliště) použity k pozvání na další preventivní vyšetření nebo k jiné podobné komunikaci.
- Souhlasím s tím, aby byly mé osobní údaje a údaje o mém vyšetření anonymizovány (tak, aby nebylo možné zjistit, že údaje pocházejí ode mne) a zpracovány za účelem sledování mamografického screeningového programu a vědeckého nebo statistického šetření.

(škrtněte v případě nesouhlasu)

V dne

Podpis

OBRAŤTE

PROHLÁŠENÍ O PŘEDCHOZÍM VYŠETŘENÍ VE SCREENINGU

Byla jste v průběhu uplynulých 24 měsíců na mamografickém vyšetření?

q Ne

q ☐ **Ano**

Pokud ano, uveďte prosím datum vyšetření a název pracoviště, kde bylo provedeno:

Datum předchozího screeningového vyšetření: _____ / _____
měsíc rok

Název pracoviště předchozího screeningového vyšetření:

UPOZORNĚNÍ: V České republice má každá žena ve věku od 45 let právo na jedno preventivní mamografické vyšetření za 24 měsíců bez úhrady. V případě, že jsou vyšetření prováděna v kratších intervalech, můžete být vyzvána k úhradě tohoto vyšetření.

Po vyplnění před nebo po vyšetření preventivní mamografií, eventuálně dalšími vyšetřovacími metodami, bude dotazník odevzdán v mamodiagnostickém centru a v písemné podobě zůstává součástí mamografické dokumentace klientky v centru.

Zjištění dvou a více nádorů prsu nebo ovaria v rodině nebo výskyt zhoubného nádoru prsu nebo ovaria u příbuzné ve věku pod 40 let je indikací ke genetickému vyšetření klientky.

Míra jistoty výsledku po provedení mamografického vyšetření může být až **95%** - tzn., že některé typy nádorového postižení prsu nemusí být mamografií detekovatelné (zobrazitelné).